

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 552**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 491/107** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2013 E 13703698 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2809671**

54 Título: **Imidazo [4,5-b] derivados de piridina como los moduladores ALK y JAK para el tratamiento de trastornos proliferativos**

30 Prioridad:

**30.01.2012 US 201261592074 P**

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

**25.04.2016**

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)  
41 Moores Road P.O. Box 4011  
Frazer, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**BRESLIN, HENRY J.;  
CURRY, MATTHEW A.;  
GINGRICH, DIANE E.;  
LEARN, KEITH S.;  
OTT, GREGORY R. y  
WAGNER, JASON C.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 567 552 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).

**Imidazo [4, 5 - b] derivados de piridina como los moduladores ALK y JAK para el tratamiento de trastornos proliferativos**

**Descripción**

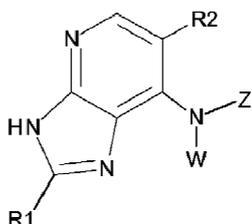
5

**RESUMEN**

Esta solicitud se refiere a compuestos de la Fórmula I

10

15



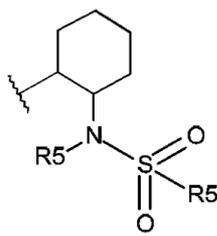
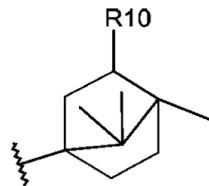
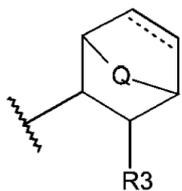
20

**I**

donde:

W es H y Z se selecciona de

25

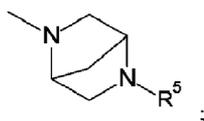


30

35

W y Z se toman conjuntamente para formar

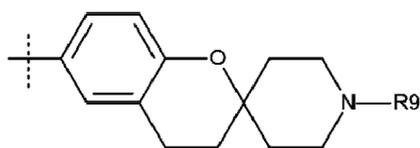
40



45

R1 se selecciona de arilo (C6-C10) aminofenilo, heterocicloalquilo (C2-C9), heteroarilo (C1-C9) o un grupo de la fórmula

50



55

en el que cualquiera de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6; R2 se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R3 se selecciona del CH2OH o CONR4R5;

Q se selecciona entre CH2 u O;

60

"-----" está o bien presente a fin de formar un doble enlace o está ausente;

R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, o (C1-C6) alquilo-OR9, en el que cualquiera de lo anterior excepto H puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R7; Cada R6 se selecciona independientemente entre (C0-C4) alquiloCO2R8, (C0-C4) alquiloCON (R8) 2, (C0-C4) alquiloCOR8, alquilo (C1-C4) alquiloN (R8) 2, (C0-C4) alquiloOR9, (C1-C6), alcoxi (C1-C6) alcoxi (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6) alcoxi (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6), alquilo (C1-C6) alquilo (C1-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C6) (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6)

65

cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, alquilo (C1-C6) (C6-C10) arilo, alquilo (C1-C9) heteroarilo, (C2 C6) alqueno, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C3-C8) cicloalquilo, (C3-C8) cicloalquilo, (C3-C9) heterocicloalqueno, (C6-C10) arilo, ciano, halo (C1-C6) alcoxi, halo (C1-C6) alquilo, halógeno, O (C0-C4) alquiloCO2R8, O (C0-C4) alquiloCON (R8) 2, O (C0-C4) alquiloCOR8, PO ( (C1-C4) alquilo) 2 o o (C0-C4) alquiloN (R8) 2, en el que cualquiera de los anteriores a excepción de halógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R7;

Cada R7 se selecciona independientemente de (C0-C4) alquiloCO2R8, (C0-C4) alquiloCON (R8) 2, (C0-C4) alquiloCOR8, (C0-C4) alquiloOR9, alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6) alquilo, alquilo alquilo (C1-C6) alquilo (C1-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C6) (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6) (C6-C10) arilo, (C6-C10) arilo, alquilo (C1-C9) heteroarilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C2-C9) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C1-C6) alquilo, (C3-C8), (C6 C10) arilo, halo (C1-C6) alcoxi, halo (C1-C6) alquilo, halógeno, hidroxilo alquilo (C1-C6), PO (alquilo (C1-C4) alquilo) 2, o hidroxilo alquilo (C1-C6) alquilo (C1-C6) alcoxi;

Cada R8 se selecciona independientemente de H, alquilo (C1-C6) alquilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, o dos R8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (C2-C9) heterocicloalquilo, en donde cualquiera de la anterior excepto H, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C6) alquilo, (C1-C6) alcoxi, halo (C1-C6) alquilo, halo (C1-C6) alcoxi, halógeno, alquilo (C0-C4) alquiloCO2R9, ( C0-C4) alquiloN (R9) 2 o (C0-C4) alquiloOR9;

R9 se selecciona independientemente de H o alquilo (C1-C6); y R10 es independientemente un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo.

Esta aplicación también se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I, así como composiciones que comprenden compuestos de fórmula I y / o sales de compuestos de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar enfermedades o trastornos mediados por uno o más de quininas de tirosina, tales como, por ejemplo, JAK (Janus quinasa) y / o ALK (cinasa del linfoma anaplásico).

## ANTECEDENTES

Los compuestos de la presente solicitud son moduladores de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y quinasa Janus (JAK) y tienen un número de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de enfermedades proliferativas o trastornos que incluyen ciertos tipos de cáncer, así como neoplasias hematológicas. Específicamente, los compuestos de la presente solicitud inhiben ALK y / o JAK2 quinasa. Ventajosamente, los compuestos inhiben tanto quinasa ALK como JAK2.

Las quininas de tirosina receptoras (RTK) son enzimas que atraviesan la membrana celular y poseen un dominio extracelular de unión a ligando, un dominio transmembrana, y un dominio citoplasmático (intracelular) de la quinasa de tirosina (dominio catalítico). La porción intracelular participa en la transducción de señal celular mediante la fosforilación de residuos de tirosina específicos en las proteínas sustrato RTK que a su vez desencadena otros eventos de transducción de señal (propagación). Como resultado, las quininas de tirosina influyen una serie de aspectos de las respuestas celulares, tales como la proliferación, crecimiento, diferenciación, migración, metabolismo y muerte celular programada (apoptosis). Se ha demostrado que muchas de estas quininas de tirosina son frecuentemente mutado y / o expresado de forma aberrante en un número de estados de enfermedad humanos, tales como, por ejemplo, cáncer de mama, cánceres gastrointestinales (colon, recto, y cánceres / o el estómago), leucemia, cáncer de ovario y cáncer de páncreas.

Algunos ejemplos de RTK que median distintas respuestas celulares asociadas con estados de enfermedad hiperproliferativos incluyen c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFR, FGFR, y EGFR. Como tal, los compuestos que inhiben selectivamente o modulan la actividad de una o más quininas de tirosina podrían proporcionar un beneficio terapéutico significativo en una variedad de estados de enfermedad hiperproliferativos en mamíferos, incluyendo seres humanos.

El linfoma anaplásico de quinasa (ALK) es un receptor de quinasa de tirosina transmembrana, que pertenece al receptor de insulina (IR) RTK superfamilia. La expresión más abundante de ALK se produce principalmente en los sistemas nerviosos central y periférico, lo que sugiere un posible papel de ALK en el desarrollo y función del sistema nervioso. (Iwahara, T. et al, Oncogene, 1997, 14 (4), 439-449;.. Morris, S. W. et al, Oncogene, 1997, 14 (18), 2175-2188). Estudios en ratones sugieren que la ALK puede regular la función de la corteza frontal y el hipocampo en el cerebro adulto, lo que hace ALK un posible objetivo para condiciones psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la depresión. (Chopharmacology Bilsland, J. G., et al. Neuropsicológicas de 2008, 33 (3), 685-700).

ALK también está implicada en la oncogénesis y la progresión de diversos cánceres humanos. Específicamente, se esperaría que un inhibidor de ALK a cualquiera de permitir curaciones duraderas cuando se administra como un agente terapéutico individual o en combinación con quimioterapia actual de LACG, IMT, NSCLC, DLBCL, histiocitosis sistémica, glioblastoma y otros tipos de tumores. Alternativamente, un inhibidor de ALK podría ser utilizado en un papel de mantenimiento para prevenir la recurrencia del cáncer o en poblaciones de pacientes que desarrollan resistencia a otras terapias.

FAK (quinasa de adhesión focal), JAK (Janus quinasa), Lck, Src, Abl y son ejemplos de quinasas no receptoras (citoplásmica) proteína tirosina (NRPTKs). Inicialmente, NRPTKs fueron identificados en el contexto del crecimiento y la diferenciación celular, pero posteriormente la activación constitutiva o expresión abherente de NRPTKs se ha encontrado para ser asociado con estados de enfermedad caracterizados por un crecimiento celular anormal, en particular cáncer, en mamíferos.

La familia de quinasas Janus (JAK) se compone de 4 miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Esta familia de quinasas señala aguas abajo de citocinas extracelulares, así como diversos receptores de factores de crecimiento. Por ejemplo, el STAT (transducción de señales y la transcripción) la familia de factores de transcripción es el objetivo principal, pero no exclusivo, para JAK. señalización / STAT Constitutiva JAK se cree que desempeñan un papel crítico en la oncogénesis y la progresión de muchos diferentes tipos de tumores mediante la promoción de múltiples mecanismos de patogénesis de tumores, incluyendo la proliferación celular, la señalización anti-apoptóticas, la angiogénesis y la evasión inmune tumor (Yu et al. 2004). Por otra parte, constitutivamente activado / STAT naling señal JAK se encuentra en muchos tipos de tumores, pero no en tejidos normales (Yu et al 2004;.. Benekli et al 2003). La capacidad de la vía de JAK / STAT para mediar la resistencia a la apoptosis es particularmente importante, ya que la mayoría de los fármacos contra el cáncer afectan a los tumores mediante la inducción de apoptosis.

La importancia de estas quinasas en la supervivencia celular se hace evidente por el hecho de que la pérdida de JAKs suele ir acompañada de la inmunodeficiencia y no viabilidad en modelos animales (Aringer, M., et al.). La familia JAK de enzimas se caracteriza por una serie de JAK de homología de dominios (JH), incluyendo un dominio carboxi-terminal de proteína quinasa de tirosina (JH1) y un dominio de quinasa adyacente (JH2), que se cree que regulan la actividad de la dominio JH1 (Harpur, AG, et al.). Las cuatro isoformas JAK transducen señales diferentes al ser específicamente asociados con ciertos receptores de citoquinas, y la activación de un subconjunto de genes aguas abajo. Por ejemplo, los asociados de JAK2 con receptores de citoquinas específicas para la interleucina-3 (Silvennoinen, O., et al, Proc Natl Acad Sci EE.UU., 1993, 90 (18): P 8429-33), la eritropoyetina (Witthuhn, BA, et al., Cell, 1993, 74 (2):. p 227-36), factor estimulante de colonias de granulocitos (Nicholson, SE, et al, Proc Natl Acad Sci EE.UU., 1994, 91 (8):. p 2985-8 ), y la hormona del crecimiento (Argetsinger, LS, et al, Cell, 1993, 74 (2):. p 237-44).

La familia de enzimas JAK se ha convertido en un interesante conjunto de objetivos para diversos trastornos hematológicos e inmunológicos; JAK2 específicamente está actualmente en estudio como un objetivo viable para la enfermedad neoplásica, especialmente leucemias y linfomas (Benekli, M., et al, Blood, 2003. 101 (8):. P 2940-54; Peeters, P., et al., Blood, 1997, 90 (7):. p 2535-40; Reiter, A., et al, Cancer Res, 2005. 65 (7):. p 2662-7; Takemoto, S., et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU., 1997. 94 (25):. p 13897-902), así como tumores sólidos (Walz, C., et al, J Biol Chem, 2006. 281 (26):. p 18177- 83), y otros trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera (Baxter, EJ, et al, Lancet, 2005. 365 (9464):. p 1054-1061; James, C., y otros, Nature, 2005. 434 (. . 7037): p 1144-8; Levine, RL, et al, Cancer Cell, 2005. 7 (4):. p 387-97; Shannon, K. y Van Etten RA, Cancer Cell, 2005. 7 (4 ): p 291-3), debido a su activación de genes efectores aguas abajo implicadas en la proliferación.. JAK2 también se sabe que está mutado en cánceres hematológicos, de manera que ya no requiere la unión del ligando al receptor de citoquinas y es, en cambio en un estado de activación constitutiva. Esto puede ocurrir a través de la translocación entre el gen JAK2 con genes que codifican la ETV6, BCR o proteínas Pcm1 (Peeters, P., et al.; Reiter, A., et al.; Griesinger, F., et al., Genes del cáncer de cromosomas, 2005. 44 (3): p 329-33; Lacronique, V., et al, Science, 1997. 278 (5341): p 1309-1312) para crear una proteína de fusión oncogénica, análoga a la BCR- proteína ABL visto en la leucemia mielógena crónica. Sobreactivación de JAK2 también puede ocurrir a través de la mutación de la propia secuencia de JAK2; Por ejemplo, el mieloproliferativo policitemia vera enfermedad está asociada con una mutación puntual que causa una sustitución-valina-a la fenilalanina en el aminoácido 617 (JAK2 V617F) (Walz, C., et al.).

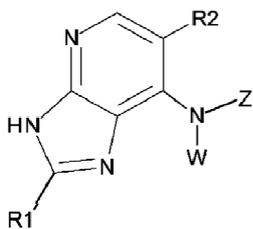
Imidazo [4,5-b] piridinaas como moduladores de quinasas Janus se describen en WO2007 / 077949.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación se proporciona detalles adicionales no limitativos del compuesto descrito en este documento, incluyendo los compuestos de la fórmula general I, así como subgéneros, varias especies y / o formas de realización específicas de la misma. Los títulos de las secciones usados en esta solicitud son sólo para fines de indexación y búsqueda y no se deben interpretar como limitantes de ninguna manera.

En un aspecto, esta aplicación proporciona compuestos de la Fórmula I

5



I

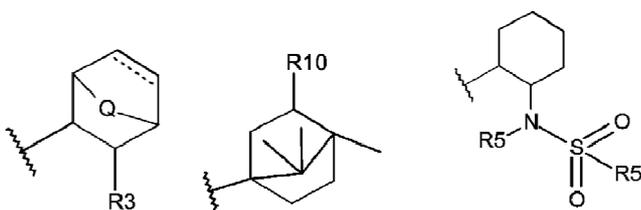
10

o sales del mismo en donde:

15

W es H y Z se selecciona de

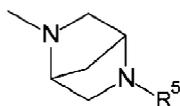
20



25

W y Z se toman conjuntamente para formar

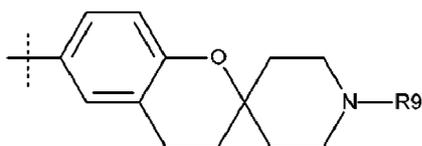
30



35

R1 se selecciona de arilo (C6-C10), aminofenilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, heteroarilo (C1-C9) o un grupo de la fórmula

40



45

en el que cualquiera de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6;

R2 se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R3 se selecciona del CH2OH o CONR4R5;

Q se selecciona entre CH2 u O;

50

"-----" está o bien presente a fin de formar un doble enlace o está ausente;

R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo,

alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, o (C1-C6) alquilo-OR9 donde cualquiera de los anterior a

excepción de H puede estar sustituido opcionalmente con uno o más R7; Cada R6 se selecciona

independientemente entre (C0-C4) alquiloCO2R8, (C0-C4) alquiloCON (R8) 2, (C0-C4) alquiloCOR8, (C0-C4)

55

alquiloN (R8) 2, (C0-C4) alquiloOR9, (C1-C6), alcoxi (C1-C6) alcoxi (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-

C6) alcoxi (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6), alquilo (C1-C6) alquilo (C1-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C6) (C2-C9)

heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, alquilo (C1-C6) (C6-C10) arilo, alquilo (C1-

C9) heteroarilo, (C2 C6) alquenoilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C3-C8)

cicloalquilo, (C3-C8) cicloalquilo, (C3-C9) heterocicloalquenoilo, (C6-C10) arilo, ci- ano , halo (C1-C6) alcoxi,

60

halo (C1-C6) alquilo, halógeno, O (C0-C4) alquiloCO2R8, O (C0-C4) alquiloCON (R8) 2, O (C0-C4)

alquiloCOR8, PO (( C1-C4) alquilo) 2, o o (C0-C4) alquiloN (R8) 2, en el que cualquiera de los anteriores a

excepción de halógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R7;

Cada R7 se selecciona independientemente de (C0-C4) alquiloCO2R8, alquilo (C1-C4) alquiloCON (R8) 2,

(C0-C4) alquiloCOR8, (C0-C4) alquiloOR9, alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6) alquilo, alquilo alquilo (C1-C6)

65

alquilo (C1-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C6) (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8)

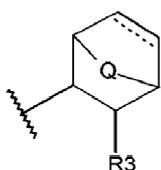
cicloalquilo, (C1-C6) (C6- C10) arilo, alquilo (C1-C9) heteroarilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C2-C9)

heterociclilo rocycloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C6) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, (C6-C10) arilo, haloalquilo (C1-C6) alcoxi, ha- lo (C1-C6) alquilo, halógeno, hidroxil alquilo (C1-C6), PO (alquilo (C1-C4) alquilo) 2, o hidroxil alquilo (C1-C6) alquilo (C1- C6) alcoxi;

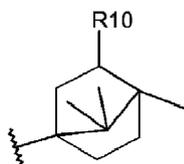
Cada R8 se selecciona independientemente de H, alquilo (C1-C6) alquilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, o dos R8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (C2-C9) heterocicloalquilo, en donde cualquiera de la anterior excepto H, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C6) alquilo, (C1-C6) alcoxi, halo (C1-C6) alquilo, halo (C1-C6) alcoxi, halógeno, alquilo (C0-C4) alquiloCO2R9, ( C0-C4) alquiloN (R9) 2 o (C0-C4) alquiloOR9;

R9 se selecciona independientemente de H o alquilo (C1-C6); y R10 es, independientemente, un carbonilo o un grupo hidroxilo.

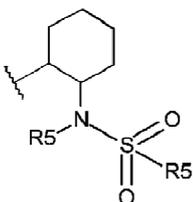
En algunas realizaciones, Z es



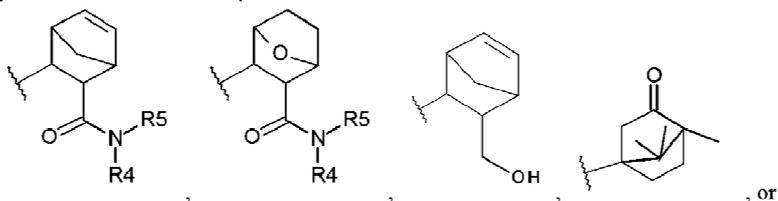
En otras realizaciones, Z es



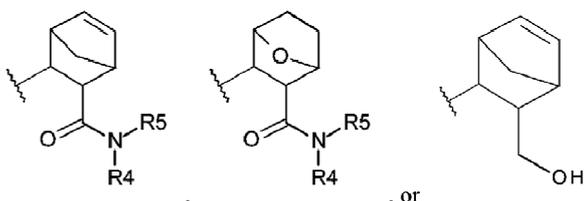
En otras realizaciones, Z es



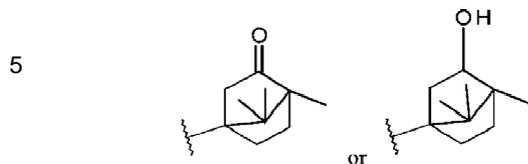
En algunas realizaciones específicas, Z se selecciona de:



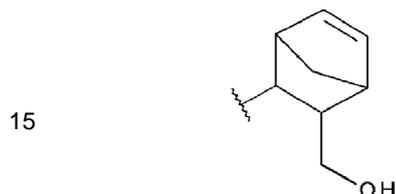
En algunas realizaciones, Z se selecciona de:



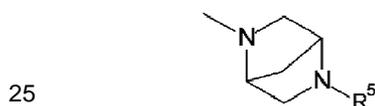
En otras realizaciones, Z se selecciona de:



10 En otras realizaciones, Z es:



20 En otras realizaciones, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W y Z son tomados junto para formar

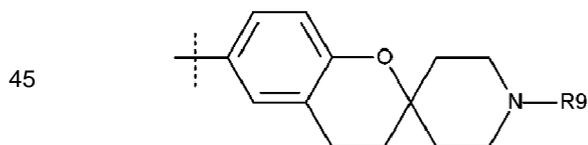


En otras realizaciones, R2 se selecciona de hidrógeno, cloro o bromo.

30 En otras realizaciones, Q es CH2. En otras realizaciones, Q es O.

En otras realizaciones, "-----" está presente a fin de formar un doble enlace. En otras formas de realización, "-----" está ausente.

35 En otras realizaciones, R1 se selecciona de (C6-C10) arilo, heterocicloalquilo (C2-C9), o (C1-C9) heteroarilo, donde cualquiera de los grupos anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6. En otras formas de realización, R1 se selecciona de arilo (C6-C10) o alquilo (C1-C9) heteroarilo, en donde cualquiera de los grupos anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6. En todavía otras formas de realización, R1 es (C6-C10) arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6. En aún otras realizaciones, R1 es alquilo (C1-C9) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6. En todavía otras formas de realización, R1 es (C2-C9) heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6. En todavía otras realizaciones, R1 es un grupo de fórmula



50 En otras realizaciones, la presente solicitud proporciona compuestos de Fórmula I donde: W es H y Z es



60 donde "-----" está presente a fin de formar un doble enlace y Q es CH2. En algunas realizaciones, R1 se selecciona del aminofenilo, (C6-C10) arilo, (C2-C9) heterocicloalquilo y alquilo (C1-C9) heteroarilo, preferiblemente R1 se selecciona de fenilo, piperidinainailo, pirazolilo, piridinaailo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo, tetrahidroimidazopiridinaailo, o aminofenilo, donde cada uno de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6; R2 se selecciona de halógeno, preferiblemente bromo o cloro; R3 es CONR4R5. En algunas de estas realizaciones, se prefiere que R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, isopropilo, hidroxietilo, o ciclopropilo.

65

Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

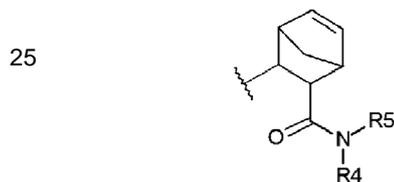
(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo amida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-morfolina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- Amida del ácido carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-morfolina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-{6-Cloro-2-[4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 3-[7-((1R,2R,3S,4S)-3-Carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-2- il]-piperidinainaaa-1-carboxilato de tert-butilo; de (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-piperidinainaa-3-il -3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-piperidinainaa-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) -biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-piperazinaa-1-il-fenil) -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-dimetilamino-2-metoxi-fenil) - 3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloruro de ro-2-(2-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7-ilamino ] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4- (4-metil-piperazinaa 1-ilmetil) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7 -ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; ; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-dimetilamino-fenil) 3H- imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-bromo-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4- morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-ene-2-carboxílico amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4- morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-ene-2-carboxílico amida de ácido; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(3-morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1-metil-1H- pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(4-Dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- [4- (4-metil-piperazinaa-1-il) -fenil] -3H-imida - zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- ( 4-morfolina-4-il-fenil) - 3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S , 3R, 4R) - 3-[2-(4-Morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (3-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 3- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2 -ilamino) - 3H-imidazo [4,5-b] il piridinaa-2-il]-piperidinainaaa-1-carboxilato de tert-butilo; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4- dimetilamino- 2-metoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- Amida del ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinainaa-1-il) -fenil] idazo 3H-im- [4,5-b] piridinaa-7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (2-metoxi-4- [4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazinaa-1-il ) fenil] - 3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5 eno 2---carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- {6-bromo- 2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-Bromo-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinainaa-1-il) -fenil] -3H -imidazo [4,5b] piridinaa-7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Bromo-2-[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-piperidinainaa-1-il ]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazinaa-1-il ) fenil] - 3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5 eno 2---carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- {6-bromo- 2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-Bromo-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinainaa-1-il) -fenil] -3H -imidazo [4,5b] piridinaa-7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Bromo-2-[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-piperidinainaa-1-il ]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b] piridinaa-7-ilamino)-biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- {2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbox- amida de

ácido lílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3- [6-cloro-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] -  
biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3- [6-cloro-2- (3-morfolina-4-il-fenil) -3H-imida-  
[4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3- {6-cloro-2- [4- (4-  
5 metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico  
amida de ácido; (1R,2R,3S,4S)-3-[6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-morfolinaa-4-il -piperidinainaa-1-il )-fenil]-3H-  
imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3- {6-cloro-2- [2-  
metoxi-4 - (4- metil-piperazinaa-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-  
carboxílico amida de ácido; 4-{2-[7-((1R,2R,3S,4S)-3-Carbomoiil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-  
10 imidazo[4,5-b]piridinaa-2-il} fenil-metoxi--5} éster -piperidinainaaej-1-carboxilato de tert-butilo (1S, 2S, 3R, 4R)  
-3- [6-cloro-2- (4-metoxi-2- piperidinainaa-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-  
5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[2-[1-((R)-2-hidroxiopropil)-piperidinainaa-4-il ]-4-metoxi-fenil]-  
3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5 eno 2---carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-  
[2- [1- ((S) -2-hidroxilasa ypropil)-piperidinainaa-4-il ]-4-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-  
15 biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- [2- [1 - ((S) -2,3-  
dihidroxiopropil) piperidinainaa-4-il] -4- metoxi-Phe- nil } -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) amida del  
ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-cloro-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-  
imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-  
metil-4-morfolinaa-4-il- fenil) 3H- imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;  
20 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Cloro- 2-(1,3-dimetil-5-morfolinaa-4-il -1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-  
ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-  
piridinaa-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-il ami - no] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R,  
4R) -3- {6-Bromo-2- [4- (4-metil-piperazinaa -1-il metil) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino-biciclo  
[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-[6-Bromo-2-(2-metoxi-piridinaa-3-il )-3H-imidazo[4,5-  
25 b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2-  
(2-morfolina-4-il-piridinaa-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;  
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-metoxi-piridinaa -3-il) -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino]  
biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico amida del ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2- pirazol-1-il-fenil) -  
3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5 -en-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(2-  
30 pirolidina-1-il -piridinaa-3-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-  
2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-morfolinaa-4-il -piridinaa-3-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-  
ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-metoxi-piridinaa-3-il) -3H -  
imida- zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6 bromo-2-  
(2,6-dimetoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;  
35 (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Bromo-2-pyrimidin-5-il -3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-  
car- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2-furano-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-  
ilamino) -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1-metil-1H-pirrol-2-il) -3H -  
imida- zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(5-  
metil-furan-2-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R,  
4R) -3- (6-Bromo-2-tiofen-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;  
40 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (6-morfolina-4-il-piridinaa-3- il) -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridinaa-7-  
ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R,2S,3R,4S)-3-[6-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazinaa-1-il )-  
fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] heptano-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-  
2- (6-metoxi-piridinaa-2-il) -3H-imidazo [4 , 5- b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;  
45 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- ( 3-pirazol-1-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-  
5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S , 3R, 4R) - 3-[6-Cloro-2-(2-morfolinaa-4-il -piridinaa-4-il )-3H-imidazo[4,5-  
b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car-amida de ácido carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-  
(2-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- Amida del ácido carboxílico;  
1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7 ilamino] -biciclo[2.2.1 ] hept-5-  
50 eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino]  
biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinaa-4-il-fenil) -3H-  
imidazo [4,5-b] piridinaa-7 -ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-  
{6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazinaa-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7- ilamino} amida del  
ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-metil-  
piperazinaa-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico amida  
55 de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4-pirolidina-1-ilmetil) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa -  
7- ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-  
4-piperazinaa-1 ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino ] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-  
2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-[4-((S)-2-hidroxiopropil)-piperazinaa-1-ilmetil]-2-metoxifenil]-3H-  
imida- zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R)  
60 -3- [6-Bromo-2- (2-metil-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino ] biciclo [amida de ácido  
2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-  
7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5- eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-fluoro-fenil) -3H-  
imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2-  
(4-fluoro-fenil) -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S,  
3R, 4R) -3- (6-Cloro- 2-[4-[4-((R)-2-hidroxiopropil)-piperazinaa-1-ilmetil]-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-  
65 b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 - ((S) -2-

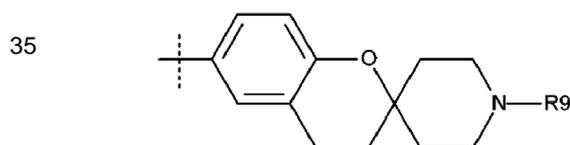
hidroxipropil) piperidinainaaa-4-il] -2-metoxifenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino ] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-cloro-4-morfolina 4-il-fenil) 3H- imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R ) -3- [6-bromo-2- (2-morfolina-4-il-piridinaa-4-il) -3H-imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (ifenil 4-dimetilaminometil-2-methox-) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- [6-cloro-2- (3-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino amida de ácido carboxílico] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (6-trifluorometil-piridinaa-3-il) -3H-imidazo [4, 5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- [4 - ((R) -3-hidroxi-pirrolidona lidin-1-ilmetil)-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxilico amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) -N, N-dimetil - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5 b] piridinaa-7-ilamino) -N-isopropilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (1-metil - 1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-N-isopropilbiciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida ; (1S,2S,3R,4R)-3- (6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazinaa-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-N-(2-hidroxietil) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metil-tiazol-5-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7 ilamino) -biciclo[2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloruro de ro-2-{4-[1((S)-2-hidroxipropil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridinaa-4-il ]-2-metoxifenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7- ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- [6-cloro-2- (3-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido carboxílico hept-5-eno-2-; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] -biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- [6-cloruro de ro-2-(2-metoxi-5-morfolinaa-4-il fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxilico; 4- {4- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidacloprid zo [ 4,5-b] piridinaa-2-il] -pirazol-1-il) -piperidinainaaa-1-carboxilato de tert-butilo; (1S, 2S, 3R, 4S) -3- {2- [4- (4-acetil- piperazinaa-1-ilmetil)-2-metoxifenil]-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (4-metil-piperazinaa-1-il) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7 ilamino) -N-metilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4- morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) -N-metilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) 3- (6-cloro-2- (4- (4-metil-piperazinaa-1-il) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) -N-isopropil biciclo [2.2.1 ] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinaofenil) 3H-imidazo [4,5- b] piridinaa-7-ilamino) -N- (2-hidroxietil) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6- cloro-2-(2-metoxitiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-(4-metilpiperazinaa-1-il )tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; tert-butílico del ácido 4- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoilbiciclo [2.2.1] hept-5-en-2 -ilami- no) -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-2-il) piperidinainaaa-1-carboxilato de metilo; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2 - (2-morfolinao tiazol-5-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6- cloro-2- (2-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno -2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-3-morfolina-4-ilmetil fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - [6-cloro-2- (1-metil-piperidinainaaa-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7 ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4, 5- b] piridinaa-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) -3H-im- idazo [4, 5-b] piridinaa -7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Cloro- 2-{4-[1-(R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-piperidinainaaa-4-il ]-2-metoxifenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilami- no} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4 - ((S) -3- hidroxi-pirolidina-1- ilmetil)-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxilico amida de ácido; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-7-ilamino)-N-metilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b ] piridinaa-7 ilamino) -N-

(2-hidroxiethyl) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi- 4-(4-metilpiperazinaa-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl )biciclo[2.2.1]hept-5- eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (4-metil-piperazinaa-1-il) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino) -N-isopropil-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-alil-2-metoxi fenil) -6- cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4- morfolinaofenil) 3H- imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino) -N, N-dimetilbiciclo [2.2.1] 2-{1-[1-((R)-2-hidroxiopropil)-piperidinainaa-4-il ]-1H-pirazol-4-il }-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)-biciclo (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-{1-[1-((R)-2-hidroxi-3-metoxi-propil)-piperidinainaa-4-il ]-1H-pirazol-4-il }-3H-imida- Acetil -piperidinainaa-4-il )-1H-pirazol-4-il ]-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- metoxi-4-(morfolinaae-4-carbonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- 2-[2-metoxi-4-(1-metil-piperidinainaa-4-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- 3-(6-Cloro-2-{4-[1-((S)-2-hidroxi-3-metoxi-propil)-piperidinainaa-4-il ]-2-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-erazin-1-il )-2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide ; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-(4-metilpiperazinaa-1-il )etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)bi- (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(piperazinaae-1-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)biciclo 2-(3-(1-(2-hidroxiopropil)piperidinainaa-4-il oxy)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridinaaa-7-ilamino)piridinaaa[2.2.1]hept-5-ene-2-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbamoilbiciclo(2.2.1)hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo(4,5-b)piridinaaa-2--il)benzamido)-3-ácido hidroxipropanoico.

En otras realizaciones, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W es H, Z es



R1 es

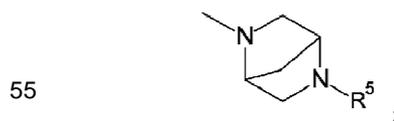


opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6;  
R2 se selecciona de cloro o bromo; y R4, R5 y R9 son cada uno H.

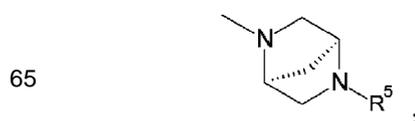
Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

45 (1S,2S,3R,4R)-3-[(6-bromo-2-spiro[cromano-2,4'-piperidinainaa]-6-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il amino]biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida y (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - [(6-cloro-2-espiro [cromano-2,4'-piperidinainaa] -6- il-3H-imi- Dazo [4,5-b] piridina-7-il) amino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida.

50 En otras realizaciones, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W y Z se toman conjuntamente para formar



60 R1 se selecciona de arilo (C6-C10) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6;  
R2 es halógeno; y R5 se selecciona de H, alquilo (C1-C6), o (C0-C4) alquiloCO2 (C1-C4) alquilo en el que alquilo (C1-C6) alquilo, o (C0-C4) alquiloCO2 (C1-C4) alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más R7. En algunas realizaciones preferidas, W y Z se toman conjuntamente para formar

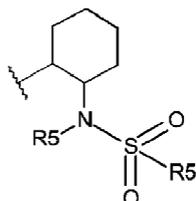


R1 es fenilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi; R2 es cloro; y R5 se selecciona de H, propan-2-ol, o butilo CO2t.

Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

(1S,4S)-5-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il ]-2,5-diaza-bicicloéster de tert-butilo [2.2.1] heptano-2-carboxílico; 6-Cloro-7-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il -2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; (S)-1-((1S,4S)-5-[6-Cloro-2-(metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il ]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1] hept-2-il) propan-2-ol.

En otras realizaciones, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W es H y Z es

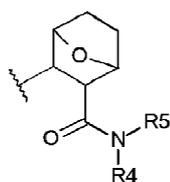


R1 es (C6-C10) arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6, con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6 siendo más preferido; R2 es halógeno, preferiblemente cloro; y cada R5 se selecciona independientemente de alquilo (C1-C6) o H, con hidrógeno y metilo el más preferido.

Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

N-((1R,2R)-2-(6-Cloro-2-[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazina-1-il )-piperidinaina-1-il ]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-[4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-morfolinaa-4-il -piperidinaina-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) ciclohexil) -metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-(2-metoxi-5-morfolinaa-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) ciclohexil) metanosulfonamida.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W es H y Z es



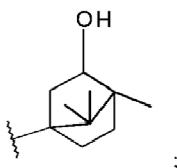
R1 se selecciona de (C6-C10) arilo o alquilo (C1-C9) heteroarilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R6; y R2 es halógeno. En algunas realizaciones preferidas, R1 se selecciona de fenilo o pirazolilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R6, lo más preferiblemente R6 se selecciona de alquilo (C1-C6) alquilo, (C1-C6) y alcoxi (C0-C6 ) alquilo (C2-C9) heterocicloalquilo; y R2 es cloruro. En otras formas de realización preferidas, cada R6 se selecciona independientemente entre metilo, metoxi, y morfolinailo.

Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

(1S,2R,3S,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptano-2-carboxamida; (1S,2R,3S,4R)-3-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hep- tano-2-carboxamida; (1S,2R,3S,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptano-2-carboxamida.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W es H y Z es

5



10

R1 se selecciona de (C6-C10) arilo o alquilo (C1-C9) heteroarilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R6; y R2 es halógeno. En algunas realizaciones preferidas R1 se selecciona de fenilo o pirazolilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R6, lo más preferiblemente R6 se selecciona de alquilo (C1-C6) alquilo, (C1-C6) y alcoxi (C0-C6) alquilo (C2-C9) heterocicloalquilo; y R2 es cloruro. En otras formas de realización preferidas, cada R6 se selecciona independientemente entre metilo, metoxi, y morfolinailo.

15

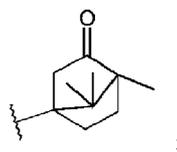
Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

20

4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol; (4S)-4-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol; 4-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol.

25

En otra realización más, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula I en la que W es H y Z es



30

R1 se selecciona de (C6-C10) arilo o alquilo (C1-C9) heteroarilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R6; y R2 es halógeno. En algunas realizaciones preferidas R1 se selecciona de fenilo o pirazolilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R6, lo más preferiblemente R6 se selecciona de alquilo (C1-C6) alquilo, (C1-C6) y alcoxi (C0-C6) alquilo (C2-C9) heterocicloalquilo; y R2 es cloruro. En otras formas de realización preferidas, cada R6 se selecciona independientemente entre metilo, metoxi, y morfolinailo.

35

Los compuestos que ejemplifica esta realización incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

40

4-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-uno; 4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona; 4-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-one.

45

En otro aspecto, esta solicitud se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento.

50

En otro aspecto, esta aplicación se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula general I o una sal de los mismos. En algunas formas de realización específicas, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización específicas, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización específicas, la composición comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

55

En otro aspecto, esta aplicación se refiere a compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por al menos uno de ALK (cinasa del linfoma anaplásico) o un miembro de la (quinasa Janus) JAK familia de quinasas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno está mediada por al menos uno de ALK o JAK2. En algunas formas de realización específicas, la enfermedad o trastorno mediado por al menos uno de ALK o JAK2 es cáncer. En otras realizaciones específicas, la enfermedad o trastorno mediado por al menos uno de ALK o JAK2 es un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, neuroblastoma, carcinoma epidermoide de esófago, hemangioma, carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer de próstata, leucemia mieloide, melanoma, glioblastoma, astrocitoma, linfoma de células grandes anaplásico, tumor miofibroblástico inflamatorio, neoplasias mieloproliferativas (MPN) u otros tumores sólidos. En otras realizaciones específicas, el método comprende además la administración de al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

65

En otro aspecto, esta solicitud se refiere compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa o trastorno para el que la inhibición de al menos una de ALK o JAK2 se indica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización específicas, un compuesto de Fórmula I preferentemente inhibe la enzima JAK2 in vitro. En otras realizaciones específicas, un compuesto de Fórmula I preferentemente inhibe la enzima ALK in vitro. Tal como se utiliza aquí, el término "inhibe preferentemente" se refiere a una diferencia de al menos aproximadamente 10 veces entre, por ejemplo, los valores de CI50. En todavía otras formas de realización específicas, el compuesto de Fórmula I es sustancialmente equipotentes contra tanto las enzimas ALK como las JAK2 in vitro. Tal como se utiliza aquí, el término "equipotente sustancialmente" se refiere a una diferencia entre, por ejemplo, los valores de IC50, de no más de aproximadamente 3 veces.

### Definiciones

Los compuestos y productos intermedios descritos en este documento pueden ser nombrados de acuerdo con cualquiera de la IUPAC (Unión internacional para Química Pura y Aplicada) o sistemas de nomenclatura CAS (Servicio de Abstractos Químicos). Debe entenderse a no ser que se indique expresamente lo contrario, cuando los términos "compuestos de fórmula I" o más simplemente "compuestos" se utilizan en esta solicitud estos términos se refieren a e incluyen todas las sales de los compuestos descritos por y / o con referencia a Fórmula I (incluyendo cualquier subfórmula de la Fórmula I).

Los diversos restos que contienen hidrocarburos descritos en este documento pueden describirse utilizando un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, "(Ca-Cb)". Por ejemplo, (Ca-Cb) alquilo indica un resto alquilo del número entero "a" hasta el número entero "b" de átomos de carbono, inclusive. Ciertos restos también pueden describirse de acuerdo con el número mínimo y máximo de miembros con o sin referencia específica a un átomo en particular o estructura global. Por ejemplo, los términos "miembros A a B" o "que tiene entre los miembros de A a B" se refieren a un resto que tiene el número de átomos entero "a" al número entero "b", ambos inclusive.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen un número requerido de átomos de carbono. A menos que se defina lo contrario, un grupo alquilo puede tener entre uno y ocho átomos de carbono, inclusive. Tal como se utiliza aquí, los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "alcoxi", se refiere a grupos de hidrocarburos lineales o ramificados que contienen un número requerido de átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. A menos que se defina lo contrario, un grupo alcoxi que puede tener entre uno y ocho átomos de carbono, inclusive. Tal como se utiliza aquí, los grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metoxi, etoxi, tert-butoxi, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen un número requerido de átomos de carbono y al menos un doble enlace. A menos que se defina otra cosa, un grupo alqueno que puede tener de dos a ocho átomos de carbono, inclusive. Tal como se utiliza aquí, los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "alquino" se refiere a grupos de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen un número requerido de átomos de carbono y al menos un triple enlace. A menos que se defina lo contrario, un grupo alquino puede tener entre dos y ocho átomos de carbono, inclusive. Tal como se utiliza aquí, los grupos alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "aromático" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que contienen electrones anillo  $4n + 2 \pi$ , donde n es un número entero. Como se usa aquí, aromático se refiere e incluye sistemas de anillos que contienen sólo átomos de carbono (es decir, "arilo") sistemas de anillos, así como que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (es decir, "heteroaromático" o "heteroarilo"). En la presente memoria, un sistema de anillo aromático puede estar opcionalmente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "no aromático" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace aislado, es

decir, un doble enlace que no es parte de un sistema pi conjugado. Como se usa en este documento, no aromático se refiere e incluye sistemas de anillos que contienen solamente átomos de carbono, así como sistemas de anillos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Un sistema de anillo no aromático puede estar opcionalmente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes.

5 Como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "arilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos hidrocarburo aromático que contiene un número requerido de átomos de carbono y puede estar opcionalmente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes. A menos que se defina lo contrario, un grupo arilo puede tener entre seis a diez átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fenilo, 9H-fluorenilo, azuleno, antraceno, naftaleno, etc., y pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes.

15 Como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos "arilalquilo" se refiere a grupos alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un grupo arilo, como se definió anteriormente, como un sustituyente. Los grupos arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencilo, feniletilo, etc.

20 Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren a grupos de arilo, como se definió anteriormente, que están unidos directamente a un átomo de oxígeno o a un grupo alcoxi, como se definió anteriormente, respectivamente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fenoxi, benciloxi, feniletixi, y pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes.

25 Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "aminofenil" se refiere a un grupo fenilo que tiene una amina como sustituyente. Se debe entender que aminofenil se refiere e incluye aminas primarias, secundarias o terciarias. En la presente memoria, un grupo aminofenilo puede estar opcionalmente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes.

30 Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos, "carbocíclico" y "carbociclo" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que contienen solamente átomos de carbono en el anillo (s), es decir, sistemas de anillo de hidrocarburo, sin tener en cuenta la aromaticidad. Por lo tanto, carbocíclico y carbociclo refiere y comprende sistemas de anillos que están saturados o insaturado, aromático o no aromático, así como los sistemas de anillo que tiene totalmente saturado, las porciones no aromáticas aromáticos y / o. Los términos carbocíclico y carbociclo incluyen además un puente, fusionados y sistemas de anillos espirocíclicos. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1,3-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, espiro [3.4] octanilo, bicicleta [2.2.1] hept-5-enilo, adamantilo, norbornanilo, lo biciclo [2.2.1] heptanilo, etc.

40 Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos "halo" y "halógeno" se incluyen flúor, cloro, bromo y átomos de yodo y sustituyentes.

45 Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término, "haloalquilo se refiere a grupos alquilo, como se definió anteriormente, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno, como se define anteriormente. Se debe entender que donde hay más de un átomo presente halógeno en un grupo haloalquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes y / o pueden estar situados en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromo-3-cloro-2-propilo, 2, 2-dibromoetilo, 2-bromo-2-cloro-etilo, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro butilo, etc.

50 Como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "haloalcoxi" se refiere a grupos de haloalquilo, como se define anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, 2,2-dibromoetoxi, 3-bromo-2-cloro-propoxi, 1,1,2,2,3,3,4, 4-octafluoro-butoxi, etc.

55 Como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y de hidrocarburo policíclico que contiene un número requerido de átomos de carbono y puede estar opcionalmente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes. Cicloalquilo se refiere a, e incluye sistemas de anillos que están completamente saturados o que contienen al menos un enlace insaturado, como así también sistemas de anillos con totalmente saturado, porciones aromáticos o no aromáticos, tales como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro naftalenil. Se debe entender que estos términos se refieren además a e incluyen estructuras policíclicos puenteados y / o condensados, tales como, por ejemplo, biciclo [3.2.1] octanilo, biciclo [5.2.0] nonanilo, biciclo [2.2.1] hept- 5 enil y similares, así como sistemas de anillos espirocíclicos tales como, por ejemplo, nonilo espiro [3.4] octanilo, espiro [3.5] y similares. Otros ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, propilo metilciclo, ciclobutilo, ciclobutenilo, isopropilciclobutil, ciclopentilo, 1,3-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cloetil Cy, 2,3-dihidro- 1H-inden-2-ilo, norbornilo,

decahidronaftalenil, etc.

Como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos, "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" se refieren a un grupo cicloalquilo que tiene un número requerido de átomos de carbono unidos directamente a un átomo de oxígeno o un grupo alcoxi, respectivamente. Como se usa en este documento, cicloalquiloxi puede estar opcionalmente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 2-Cy-ciclopentilo-etoxi, ciclohexil-metoxi, ciclohex-3-iloxi, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a monocíclicos y sistemas de anillos policíclicos que contienen un número requerido de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Estos términos se refieren además a e incluyen sistemas de anillos que están completamente saturados o que contienen al menos un doble enlace, tales como por ejemplo 2-pirrolinilo y tetrahidropiridinilo, así como sistemas de anillos con totalmente saturado, aromáticos y / o porciones no aromáticos. Se debe entender que los grupos heterocicloalquilo policíclicos incluyen además condensados, puenteados y sistemas de anillos espirocíclicos y sistemas de anillos en el que se oxida el N o S, es decir, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, 1-oxo-piperidinainilo. También debe entenderse que la incorporación de "Heterocicloalquinilo" en las reivindicaciones no se pretende limitar la definición más amplia de heterocicloalquilo o cicloalquilo. Tal como se usa en el presente documento, heterocicloalquilo, heterociclo, y los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxiranilo, tiaranil, aziridinilo, oxetanilo, tiananil, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirolidina ilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, piperidinainilo, 1,4 -dioxanil, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, tiomorfolinil, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianil, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanil, 1,4 aazepanilo, 1,4-ditiepanil, 1,4-tieazepanil, 1,4-diazepanilo, 1,2-tetrahidrotiazina-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazina-3-ilo, tetrahidrotiadiazinil, 1,2 -tetrahidrodiazina-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepina ilo, cromanilo, cremenilo, iso xazolidinil , 1,3-oxazolidina -3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1 , 2-pirazolidina -2-ilo, 1,3-pirazolidina -1-ilo, 7-oxa-1-aza-espiro [4.4] nonanilo, 3-azabicyclo [3.1.0] hexanilo, indolinilo, octahidro-1H-indolilo , octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirazinilo, 3-azabicyclo [4.1.0] heptanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "heterocicloalquilalquilo" se refieren a grupos alquilo, como se define anteriormente, que tiene un grupo heterocicloalquilo, como se definió anteriormente, como un sustituyente. Tal como se utiliza aquí, los grupos heterocicloalquilos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, piperidinainilmetilo, pirolidiniletil , etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos, "heterocicloalquiloxi" y "rocicloalquiloalquiloxi heterocíclico" se refieren, respectivamente, a un heterocicloalquilo o un grupo heterocicloalquilalquilo, como se define anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. Tal como se utiliza aquí, los grupos heterocicloalquiloxi y heterocicloalquilalcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirolidina -3-iloxi, piperidinaina-4-iloxi, azepan-4-iloxi, pirolidina -1-il-etoxi, pirolidina -2-ilmetoxi, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren a monocíclicos y sistemas de anillos aromáticos policíclicos que contienen un número requerido de átomos de carbono, como se describe anteriormente, y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. en la presente memoria, sistema de anillo heteroaromático y heteroarilo se refieren a e incluyen sistemas de anillos policíclicos que contienen porciones aromáticas, mientras que otras partes del sistema de anillo pueden estar totalmente saturados o no aromático. Los anillos heteroaromáticos o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno a cuatro sustituyentes. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,5-oxadia, zolil, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridinilo (piridilo), piridazinil, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo [3,4-b] piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7- dihidro -5H- [1] pirindinil , benzo [b] tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, azolilo benzisothi-, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianafteñilo, isotianafteñilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, in- dolil , indolizino, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, isoquinolinilo 1,2,3,4-tetrahidro-, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 1,3,4,5- tetrahidro-benzo [b] azepina -2-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo [d] azepina 2-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-benzo [c] azepina -1- uno, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo [c] azepina -3-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo [b] azepina ilo, 2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo [d] azepina ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [c] azepina ilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en conjunto con otro término o términos, "un enlace", se refiere a, e incluye, un enlace directo, un enlace doble (que pueden estar indicados como -CH = CH-) o un triple enlace (que pueden estar indicados como -C≡C-) a menos que se indique expresamente lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos,

"farmacéuticamente aceptable" indica que la entidad designada como por ejemplo, por ejemplo, portador, vehículo, diluyente, excipiente, sal o profármaco, es generalmente químicamente y / o físicamente compatibles con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y / o es generalmente física metodológicamente compatible con el receptor de los mismos.

5 Tal como se usa en el presente documento por sí mismos o en combinación con otro término o términos, "sujeto (s)" y "paciente (s)", se refieren a los mamíferos, incluidos los humanos.

10 Tal como se usa en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término o términos, "sustituido" indica que un átomo de hidrógeno en una molécula se ha sustituido con un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos reemplazando el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Debe entenderse que los términos "sustituyentes", "sustituyentes", "resto", "mitades", "grupo", o "grupos" se refieren a sustituyente (s) cuando se usa junto con la frase "opcionalmente sustituido ... por uno o más ..." a menos que se especifique lo contrario.

15 En la presente memoria, los ejemplos representativos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, hidrógeno (puede ser denotado como H), halógeno (se puede hacer referencia como halo), alquilo (C1-C8), (C1- C8) alcoxi, (C1-C8) alcoxi, (C1-C6) alquilo, carboxilo (puede ser denotado como -COOH), formilo, alquilo (C1-C6) acilo, halo (C1-C6) alquilo, halo (C1-C6) alcoxi, hidroxilo (puede ser de- observó como - OH), nitro (puede ser denotado como -NO<sub>2</sub>), ciano (puede denotarse como -CN), amino (puede ser denotado como -NH<sub>2</sub>), mono- o di- ( C1-C6) amino (puede ser denotado como -NHR, -NRR, - NRR ', o -N(R)<sub>2</sub>), oxo (puede ser denotado como = o o carbonilo), (C6-C10) arilo, (C6 C10) ariloxi, alquilo (C1-C8) (C6-C10) arilo, alquilo (C1-C8) alcoxi (C6-C10) arilo, (C2-C9) heteroarilo, (C2-C9) heteroariloxi, alquilo (C1-C8) alquilo (C2-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C8) alcoxi (C2-C8) heteroarilo, alquilo (C1-C8) carbonilo (puede denotarse como -COOR), alquilo (C3-C14) cicloalquilo, (C1-C8) (C3-C14) cicloalquilo, (C3-C14) cicloalquilo, (C1-C8) (C3-C14) cicloalquilo, (C2-C14) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C8) (C2-C14) heterocicloalquilo, (C2-C14 ) cloalquilo heterocicloalquilo, (C8-C1) alcoxi (C2-C14) heterocicloalquilo, (C0-C6) alquilo (C1-C8) carbonilo (puede ser denotado (C0-C6) alquiloCO<sub>2</sub>R), alquilo (C1-C6) alquilsulfino (mayo se denota -SOR), alquilo (C1-C8) sulfonilo (puede ser denotado como -SO<sub>2</sub>R), alquilo (C1-C8) (puede ser denotado como -SR), alquilo C1-C8) aminocarbonilo mono- y di- ((puede ser alquilosulfida denotado como NH<sub>2</sub>CO-, NHCO -, - NRCO-, NR<sub>2</sub>CO-), alquilo (C1-C8) acilitio, PO (alquilo (C1-C6) alquilo) 2, etc.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratado", y "tratamiento", utilizados solos o en combinación con otro término o términos, incluyen usos preventivos (por ejemplo, profiláctico), paliativas, paliativos y curativos y resultados, o cualquier combinación de los mismos. Debe entenderse que los términos "prevenir" y "prevención" y "profiláctico" no son absolutos, sino más bien se refieren a usos y resultados en los que la administración de un compuesto o composición disminuye la probabilidad o gravedad de una condición, síntoma o estado de la enfermedad , y / o retrasa la aparición de una condición, síntoma o estado de enfermedad durante un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, los términos "tratar", "tratar" y "tratamiento" se refieren a usos curativos y los resultados, así como los usos y los resultados que disminuyen o reducen la gravedad de una determinada condición, síntoma, trastorno o enfermedad descrita en el presente documento.

35 Tal como se usa en el presente documento, los términos "terapéutico" y "cantidad terapéuticamente eficaz", utilizados solos o en combinación con otro término o términos, denotan una cantidad de un compuesto, composición o medicamento que (a) tratar o prevenir una enfermedad en particular, condición o trastorno; (B) atenúa, mejora los o elimina uno o más síntomas de una enfermedad particular, condición o trastorno; (C) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad en particular, condición o trastorno descrito en la presente memoria. Debe entenderse que los términos "terapéutico" y "terapéuticamente eficaz" abarcan cualquiera de los efectos antes mencionados (a) - (c), ya sea solo o en combinación con cualquiera de los otros (C.A).

40 Tal como se utiliza aquí, el término "agente terapéuticamente activo", utilizado solo o en combinación con otro término o términos, se refiere a cualquier compuesto, es decir, un medicamento, que se ha encontrado que son útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno y no se describe por la Fórmula I.

50 Los compuestos (incluyendo los productos finales e intermedios) descritos en este documento pueden aislarse y utilizarse per se o se pueden aislar en forma de una sal. Debe entenderse que los términos "sal (s)" y "forma de sal (s)" se utilizan por sí mismos o en combinación con otro término o términos abarca todas las sales inorgánicas y orgánicas, incluyendo sales industrialmente aceptables, como se define aquí, y farmacéuticamente las sales aceptables, tal como se definen en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario. Como se usa en el presente documento, sales industrialmente aceptables son sales que son generalmente adecuados para la fabricación y / o tratamiento (incluida la purificación), así como para el envío y el almacenamiento, pero no pueden ser sales que se administran normalmente para uso clínico o terapéutico. Industrialmente sales aceptables se pueden preparar a escala de laboratorio, es decir, multi-gramo o más pequeño, o a una escala mayor, es decir, hasta e incluyendo un kilogramo o más. Las sales farmacéuticamente aceptables, como se usa en el presente documento, son sales que son generalmente químicamente y / o físicamente compatibles con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y / o son generalmente fisiológicamente compatible con el receptor de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a escala de laboratorio, es decir, multi-gramo o más pequeño, o a una escala mayor, es decir, hasta e incluyendo un kilogramo o más. Debe entenderse que las

sales farmacéuticamente aceptables no se limitan a las sales que se administran típicamente o aprobados (por una autoridad reguladora, tal como FDA) para el uso clínico o terapéutico en los seres humanos. Un practicante experto ordinario apreciará fácilmente que algunas sales son tanto industrialmente aceptable, así como sales farmacéuticamente aceptables. Se debe entender que todas estas sales, incluyendo formas de sales mixtas, están dentro del alcance de la solicitud.

En general, las sales de la presente solicitud se pueden preparar in situ durante el aislamiento y / o purificación de un compuesto (incluyendo intermedios), o haciendo reaccionar por separado el compuesto (o intermedio) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o base (según el caso) y aislando la sal así formada. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado. En la práctica, las diversas sales se pueden precipitar (con o sin la adición de uno o más co-disolventes y / o anti-disolventes) y se recogió por filtración o las sales se pueden recuperar por evaporación del disolvente (s). Las sales de la presente solicitud también se pueden formar a través de un "interruptor de sal" o reacción de desplazamiento de intercambio iónico / doble, es decir, reacción en la que se sustituye uno de los iones (en todo o en parte) con otro ion que tiene la misma carga. Un experto en la técnica apreciará que las sales se pueden preparar y / o aislados utilizando un único método o una combinación de métodos.

Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato / carbonato car-, bisulfato / sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreuro / cloruro, hidrobromuro / bromuro, hidroyoduro / yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato de hidrógeno / fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y similares. Otros ejemplos de sales representativas incluyen cationes alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina incluyendo, pero no limitados a, amonio, tetrametilamonio, tetraetil- de amonio, lisina, arginina, benzatina, colina, trometamina, diolamina, glicina, meglumina, olamina y similares.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden tener dos o más centros asimétricos y por lo tanto puede existir en un número de configuraciones estereoisoméricas. Por consiguiente, tales compuestos pueden ser sintetizados y / o aislados como mezclas de enantiómeros y / o como enantiómeros individuales (puros), así como diastereómeros y mezclas de diferentes diastereómeros. Se debe entender que para los compuestos de la fórmula general I y cualquier subgéneros, especies y / o formas de realización específicas que contienen uno o más centros estereogénicos incluye todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros individuales y diastereómeros y sus mezclas en todas las proporciones.

En la práctica, la resolución y el aislamiento se puede lograr usando métodos conocidos por los expertos en la técnica enantiómeros puros, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, líquido gas o cromatografía líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o gas-líquido o cromatografía líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar mediante el uso de un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica o inversión.

Los compuestos de Fórmula I que existe como diastereoisómeros se pueden aislar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cristalización, gas-líquido o cromatografía de líquidos. Alternativamente, los compuestos intermedios en el curso de una síntesis que existen como mezclas racémicas pueden ser sometidos a resolución por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, gas-líquido o cromatografía líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o gas-líquido o cromatografía líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica o inversión.

Los compuestos de la aplicación se pueden administrar como profármacos. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma in vivo para producir un compuesto de Fórmula I. La transformación in vivo puede



neuroblastoma, carcinoma epidermoide de esófago, hemangioma, carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer de próstata, leucemia mieloide, melanoma, glioblastoma, astrocitoma, linfoma anaplásico de células grandes, tumor inflamatorio miofibroblástico, neoplasias mieloproliferativas (MPN) y otros tumores sólidos.

## 5 **JAK2**

La mayoría de los tumores, en los sólidos particulares, se caracterizan por la activación de JAK2 constitutiva. Hay una gran cantidad de evidencia preclínica que demuestra actividades promotores de tumores de la señalización de JAK2, como la actividad antitumoral de los inhibidores de JAK2 en modelos animales. JAK2 contribuye al crecimiento del tumor y la progresión a través de múltiples mecanismos, incluyendo la proliferación de aumento de células tumorales y la supervivencia, aumento de la angiogénesis tumoral y la evasión inmune. No es sorprendente que la activación de JAK2 / STAT se correlaciona con más fenotipo maligno y metastásico, y a menudo se asocia con una enfermedad refractaria y recurrente. En contraste, la activación JAK3 no está bien documentada en los tumores humanos, y no parece jugar un papel crítico en la tumorigénesis (excepto en algunos tumores hematopoyéticos). Varios estudios sugieren que la inhibición de JAK3 no ofrece beneficios adicionales obvias para la actividad antitumoral de los inhibidores de JAK2 (Pesu, 2008). Así, la inhibición preferencial o selectiva de JAK2 es un objetivo más crítico para las terapias antitumorales.

## 20 **JAK3**

la expresión de JAK3 se limita generalmente a las células hematopoyéticas en las que se asocia específicamente con la llamada cadena gamma común ( $\gamma_c$  receptor o CD132, una subunidad del receptor de citoquinas para IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21 y otros. Estos receptores son críticos para el funcionamiento apropiado del sistema inmune y la ablación genética de JAK3 (o receptor gamma) en los ratones como resultado una inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Ratones SCID tienen pequeños timos, ausencia de ganglios linfáticos y reducido número de timocitos, CD8 + y células NK;.. también, el desarrollo de las células B se deteriora gravemente. Es importante destacar que las mutaciones en la JAK3 y la cadena gamma en humanos resultan en un fenotipo muy similar y representan la mayoría de los casos clínicos de SCID. Por lo tanto, la inhibición de JAK3 puede resultar en una supresión de la respuesta inmune y de la inmunodeficiencia grave (Borie, 2003 y O'Shea, 2004). En consecuencia, los inhibidores de JAK3 se han desarrollado como una nueva clase de inmunosupresor para tratar el rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes. El inhibidor más avanzado, CP-690.550, impidió el rechazo injerto en varios modelos animales, incluyendo en mono cynomolgus y su actividad se asoció con una disminución de las células CD8 y NK. En la Fase I y Fase II de estudios clínicos, CP-690,550, mostró una eficacia clínica de novo en receptores de aloinjertos de riñón; sin embargo, también se observó aumento de la incidencia de las infecciones. A los 6 meses posteriores al trasplante, significativamente más pacientes desarrollaron infecciones y enfermedades por citomegalovirus en un grupo tratado. Además, el 20% de los sujetos que recibían CP-690,550 a 30 mg BID desarrollaron nefropatía asociada a poliomavirus. Estas observaciones indican que los resultados de inhibición de JAK3 en la inmunodeficiencia, que en pacientes con cáncer, puede acelerar la progresión de la enfermedad y complicar los tratamientos debido a las toxicidades adicionales. En particular, los pacientes con cáncer sometidos a múltiples rondas de diversas terapias y tóxicos son a menudo inmunocomprometidos y toxicidades adicionales en esta área son altamente indeseables.

En vista de lo anterior, los compuestos que preferentemente inhiben JAK2 sobre JAK3 deben exhibir actividad antitumoral evitando al mismo tiempo efectos inmunosupresores asociados con la inhibición de JAK3. Los posibles toxicidades relacionadas con inmunosupresores inhibidores de JAK2 no preferenciales, es decir, de doble JAK2 / inhibidores de JAK3, pueden limitar la dosis y podrían disminuir la ventana terapéutica.

## 50 **JAK / STAT**

La vía de JAK / STAT es la mayor cascada de señalización corriente abajo de los receptores de citoquinas y factores de crecimiento, incluyendo la hormona del crecimiento, prolactina y la leptina (Rane et al 2002;. Levy et al 2002;. Baker et al., 2007). La cascada de señalización consiste en la familia de quinasas no receptoras de tirosina, quinasas Janus (JAK) y los factores de transcripción STAT, (transducción de señales y de transcripción). JAKs activadas fosforilan y activan STAT, que permite la formación de homo- y heterodímeros que se translocan al núcleo para regular la transcripción de genes dependientes de Stat. Además, estadísticas pueden estar directamente fosforiladas por quinasas de tirosina no receptoras como Src o Abl. En condiciones fisiológicas normales la activación dependiente de ligando de la señalización de JAK / STAT es transitoria y estrechamente regulada (Alexander 2002; Shuai et al., 2003).

## 60 **JAK / STAT señalización en los tumores**

La activación constitutiva de JAKs y STATs se produce en un amplio espectro de cánceres humanos, tanto sólidos como hematopoyéticos, y a menudo se correlaciona con un fenotipo más maligno y metastásico y tumores refractarios (Ferrajoli et al 2006;. Yu et al. 2004). En la mayoría de los tumores de activación / STAT JAK2 está mediada por la expresión constitutiva de citocinas (IL-6, IL-4, GM-CSF) y / o por la inactivación de represores

endógenos de la vía JAK / STAT, incluidos los miembros del supresor de la señalización de citoquinas (SOC) de la familia o fosfatasa SHP-1. En algunos tumores, la activación de mutaciones en JAK1 (Flex et al., 2008), JAK2, JAK3 o JAK2 moléculas quiméricas que están directamente implicados en la tumorigénesis. Además, la amplificación del locus JAK2 ocurrió en 35% de linfoma de Hodgkin (HL) y 50% de los casos primarios de linfoma mediastínico de células B (PMBL) (Melzner et al. 2005). Entre los cánceres hematológicos, ABC-DLBCL representa la mayor parte de la mortalidad linfoma no Hodgkin (NHL), expresando estos tumores altos niveles de STAT3 activada y que muestra resistencia a las terapias citotóxicas convencionales. Células ABC-DLBCL dependen de JAK2 / STAT de señalización y la inactivación de STAT3 por siRNA o proliferación de inhibición suprimida o molécula pequeña de JAK2 y la apoptosis inducida en estas líneas de células tumorales (Ding et al. 2008).

La expresión ectópica de JAK1, JAK2 y JAK3, así como STAT3 y STAT5 resultados en la transformación oncogénica en células receptoras, lo que demuestra que la vía JAK2 / STAT activado fue suficiente para mediar en la oncogénesis en varios tumores sólidos y hematológicos (Bromberg et al.1999; Knoops et al 2008;.. Scheeren et al 2008). La inhibición de la JAK2 / STAT de señalización en diversas células tumorales, incluyendo próstata, mama, colon, carcinomas de pulmón, gliomas y leucemias y linfomas como resultado la inhibición del crecimiento, la inducción de la apoptosis y la supresión del crecimiento del tumor in vivo (Yu et al., 2004; Li et al 2004;. Iwamaru et al 2007;. Gao et al 2007;. Ding et al 2008). Constitutivamente activado JAK2 / STAT de señalización en las células tumorales no sólo promueve la proliferación incontrolada de células y la señalización anti-apoptótica, pero la evasión inmune del tumor y la angiogénesis mediada también (Kortil ewski et al 2005;. Nefedova et al., 2007). Por lo tanto, los inhibidores de la señalización de JAK / STAT ofrecen el potencial para suprimir múltiples mecanismos de la formación de tumores y la progresión subyacente.

#### **Mecanismos moleculares: JAK / STAT de supervivencia de células tumorales mediada**

La activación de la vía JAK2 / STAT media la mayor supervivencia de las células tumorales hasta la regulación de la expresión de múltiples proteínas antiapoptóticas, incluyendo Bcl-2, Bcl-XL, MCL-1, survivina y otros (Yu et al. 2004). El aumento de la señalización anti-apoptótica protege a las células tumorales de la muerte celular inducida por el tratamiento, un factor importante que contribuye a la resistencia a los medicamentos. En muchos modelos de tumores de inhibidores de la señalización / STAT JAK2 suprimen la expresión de proteínas anti-apoptóticas, disminución del umbral de apoptosis inducida y quimio-sensibilización. La administración de inhibidores de JAK no selectivos como diversas líneas de células tumorales quimosensibilizadas AG490 a múltiples fármacos dirigidos incluyendo cisplatino, fludarabina, adriamicina y doxorubicina (Alas et al. 2003). La activación constitutiva JAK2 es a menudo provocada por las citoquinas expresadas en modo paracrino o autocrino. El tumor elevado y los niveles circulantes de citocinas se detectan con frecuencia en pacientes con cáncer y se asocian con aumento de la metástasis, resistencia a los medicamentos y la recaída de la enfermedad. Los altos niveles de IL-6 se encontraron en 50% de los pacientes con cáncer de mama, de páncreas y carcinomas de pulmón, HNSCC y diversos linfomas (Grivennikov et al. 2008).

Resistencia a los medicamentos adquirida puede estar mediada por una activación adaptativa de citoquinas impulsada de la vía JAK2 / STAT y podría superarse mediante la administración de inhibidores de JAK2 (Wang et al., 2008), que proporciona apoyo adicional para el papel de JAK2 activado / STAT de señalización en la supervivencia celular y la resistencia a fármacos en una variedad de tumores.

#### **Mecanismos moleculares: JAK / STAT- evasión inmune tumoral mediada**

La activación constitutiva de la vía JAK2 / STAT en células tumorales suprime la inmunovigilancia tumoral y la maduración de células dendríticas (DC) y promueve la proliferación de las células reguladoras T. La diferenciación anormal y la acumulación de las DC en el ambiente del tumor es el principal contribuyente a la evasión inmune y está mediada por citoquinas derivadas de tumores cuya expresión es impulsada por la señalización de JAK2 / STAT constitutiva (Nefedova et al., 2007). La inhibición farmacológica de JAK2 por JCI-124 superó el bloque de maduración de DC y promovió respuestas inmunes anti-tumorales en modelos de cultivos celulares y animales (Nefedova et al. 2005). En este contexto, los inhibidores de la JAK2 podrían utilizarse contra tumores múltiples como inmunoestimulantes en una fase de mantenimiento de la terapia. La inmunosupresión mediada por la señalización de JAK2 / STAT impulsado por la IL-6 en los países en desarrollo podría ser revertida por la inhibición de la activación de JAK2 (Bharaduwaj et al. 2007).

#### **Activación constitutiva de JAK2 / STAT de señalización: La inactivación de los represores endógenos:**

La activación de la vía de JAK / STAT en las células normales es transitoria y está regulada negativamente por los supresores endógenos, los miembros de la familia y fosfatasas SOCS, que puede inhibir directamente la actividad de JAK. Además, las proteínas SOCS facilitan la degradación proteosomal de JAKs activados. En tumores, las proteínas SOCS y / o fosfatasa SHP-1 son frecuentemente inactivadas por metilación del promotor o deleciones específicas (Yoshikava et al 2001;. Weber et al 2005;. Melzner et al 2006;. Weniger et al., 2006).

#### **Implicaciones clínicas:**

La inactivación generalizada de supresores endógenos de señalización JAK2 / STAT indica una presión selectiva impulsada genéticamente lo que sugiere que la activación constitutiva de la vía JAK2 / STAT es crítica para una ventaja de crecimiento / supervivencia de las células tumorales. Una inactivación frecuente de represores endógenos de la vía JAK2 / STAT combinada con altos niveles de citoquinas presentes en tumores múltiples proporciona una base molecular para la activación constitutiva de la señalización de JAK2 / STAT observada en numerosos tumores humanos. Los tumores con la señalización constitutiva JAK2 pueden identificarse fácilmente a través de su estado mutacional JAK2, la activación de STAT (niveles PSTAT) o perfiles de metilación del promotor utilizando técnicas de diagnóstico convencionales. Dicha información se puede utilizar para tratar de determinar qué tumores pueden ser sensibles a inhibidores de JAK2 de moléculas pequeñas.

## **ALK**

Aunque el papel fisiológico del receptor de ALK no ha sido bien definido, la participación de ALK en la oncogénesis de varios cánceres humanos ha sido bien documentada y caracterizada. Por ejemplo, aproximadamente el sesenta por ciento de los linfomas de células grandes anaplásicas (ALCL) están asociadas con una mutación cromosómica que genera una proteína de fusión que consta de nucleofosmina (NMP) y el dominio intracelular de ALK. (Armitage, J. O. y otros, *Cancer Principio y Práctica de Oncología*, 6ª edición, 2001, 2256-2316;... Kutok J. L. y J. C. Aster, *J Clin Oncol* 2002, 20, 3691 hasta 3.702.). Esta proteína mutante, NMP-ALK, posee un dominio de quinasa de tirosina constitutivamente activa que es responsable de su propiedad oncogénica través de la activación de los efectores aguas abajo. (Falini, B. et al, *Blood*, 1999, 94, desde 3509 hasta 3515;.... Morris, S. W. et al, *Brit J Haematol*, 2001, 113, 275-295; Duyster et al. ; Kutok y Aster). Los datos experimentales han demostrado que la expresión aberrante de ALK constitutivamente activa está directamente implicado en la patogénesis de LACG y que la inhibición de ALK puede perjudicar notablemente el crecimiento de células de linfoma de ALK + (Kuefer, Mu et al. *Blood*, 1997, 90, 2901-2910 ; Bai, RY et al, *Mol Biol Cell*, 1998, 18, 6.951-6.961;... Bai, RY y otros, *Blood*, 2000, 96, 4.319-4.327;... Ergin, M. et al, *Exp Hematol* ., 2001, 29, 1082-1090; Slupianek, A. et al, *Cancer Res*, 2001, 61, 2194-2199;..... Turturro, F. et al, *Clin Cancer Res*, 2002, 8, 240- 245). El quimérico ALK constitutivamente activado también se ha demostrado en alrededor del 60% de los tumores inflamatorios miofibroblástico (ECIM), un sarcoma de crecimiento lento, que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. (Lawrence, B. et al, *Am J Pathol*, 2000, 157, 377-384; Duyster et al.). Otros genes de fusión de ALK que resulta en la generación de proteínas de fusión oncogénicas de ALK con fosforilación constitutiva / activación de ALK se han detectado en difuso de células B grandes de linfoma (DLBCL), histiocitosis sistémica, y más notablemente, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (Palmer, RH y otros, *Biochem J*, 2009, 420 (3), 345-361;..... Chiarle, R. y otros, *Cancer Nat Rev* 2008, 8 (1), 11- 23; Mano, H., *Cancer Sci*, 2008, 99 (12), 2349-2355).

ALK y su ligando putativo, pleiotrofina, también se sobreexpresan en glioblastomas humanos (Stoica, G. et al., *J Biol. Chem.*, 2001, 276, 16.772 hasta 16.779). En estudios en ratones, el agotamiento de ALK redujo el crecimiento del tumor glioblastoma y supervivencia de los animales prolongada (Powers, C. et al, *J Biol Chem*, 2002, 277, 14153 a 14158; Mentlein, R. et al, *J Neurochem*, 2002. , 83, 747-753).

Además de NPM-ALK, varios otros genes de fusión ALK se detectaron posteriormente en LACG, - tumor inflamatorio miofibroblástico (IMT), linfoma de células B grande difuso (DLBCL), histiocitosis sistémica, y más notablemente, en células no pequeñas cáncer de pulmón (NSCLC), que resulta en la generación de proteínas de fusión oncogénicas de ALK con la fosforilación constitutiva / activación de ALK, que juega un papel causal en la tumorigénesis por la fosforilación aberrante de sustratos aguas abajo intracelulares (Webb, TR et al., *Expert Rev. Anticancer Ther* 2009, 9, 331-356; Palmer, RH y otros, *Biochem J.*, 2009, 420, 345-361; Chiarle, R. y otros, *Nature Rev. Cancer*, 2008, 8, 11-23; H. Mano, *cáncer Sci*, 2008, 99, 2349-2355). En NSCLC, por lo menos siete isoformas de un gen de fusión oncogénica compuesto de porciones del gen ALK y gen de la proteína similar al equinodermo asociado de microtúbulos 4 (EML4) fueron identificados en aproximadamente 3-15% de los pacientes examinados (Sosa, M. et al. , *Naturaleza*, 2007, 448, 561-566; Choi IL y otros, *Cancer Res* 2008, 68, 4.971 hasta 4.976; Takeuchi, K. et al, *Clin Cancer Res* 2009, 15, 3143-3149 ). Los datos experimentales indican que la inhibición de ALK podría perjudicar notablemente el crecimiento de células de linfoma de ALK positivo y cáncer de pulmón in vitro e in vivo, lo que indica que las células ALCL y NSCLC ALK-positivas muestran "ALK oncogén adicción" (Piva, R. et al. , *Blood*, 2006, 107, 689-697; Wan, W. et al, 2006; Galkin, AV y otros, *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2007, 104, 270-275; Christensen, JG et al, *Mol Ther cáncer*, 2007, 6, desde 3.389 hasta 3.395; Soda, M. et al, *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2008, 105, 19893-19897; Koivunen, JP et al. , *Clin Cancer Res*, 2008, 14, 4275-4283). Recientemente, se ha informado también de que las mutaciones de la línea germinal en ALK son la causa de la mayoría de los casos de neuroblastoma hereditarios, y la activación de ALK por mutación y / o amplificación del gen es funcionalmente relevante en alto riesgo de neuroblastoma esporádica (Mosse, YP et al., *naturaleza* de 2008, 455, 930-936; Chen, Y. y otros, *Nature*, 2008, 455, 971-974; George, RE y otros, *Nature*, 2008, 455, 975-978; Janoueix-Lerosey, I y otros, *Nature*, 2008, 455, 967-970; McDermott, U. y otros, *Cancer Res* 2008, 68, 3389 a 3.395; Passoni, L. y otros, *Cancer Res* 2009, 69, 7338 hasta 7346). La atenuación y la inhibición de ALK mutantes de activación o receptor de tipo salvaje (WT) dieron como resultado la inhibición del crecimiento profunda en líneas celulares de neuroblastoma humano (Mosse, YP y otros, *Nature*, 2008, 455, 930-936; Chen, Y. et al, *naturaleza* de 2008, 455, 971-974; George, RE y otros, *Nature*, 2008, 455, 975-978; Janoueix-Lerosey, I. y otros, *Nature*, 2008, 455, 967-970; McDermott, U. et al., *Cancer Res.*, 2008, 68, 3389-3395; Passoni, L. et al., *Cancer Res.*, 2009, 69, 7338-7346), lo que indica que el receptor de ALK, cualquiera de los mutantes de activación o forma WT sobreexpresado, es un jugador fundamental en el

desarrollo del neuroblastoma. En conjunto, estos hallazgos indican que la ALK es un objetivo terapéutico importante para los cánceres humanos y la inhibición de ALK con un inhibidor de molécula pequeña ALK ofrecería una terapia potencialmente más eficaz y menos tóxica para los pacientes con tumores ALK-positivo que la quimioterapia convencional.

5 Los cánceres humanos son notoriamente heterogéneos, incluso en los llamados tumores "adictos al oncogén", ya que algunas células cancerosas probablemente contienen evento adicional oncogénico (s) o las vías de señalización activas redundantes que pueden hacer que las células de cáncer sean menos dependientes del oncogén principal para el crecimiento y la supervivencia (Hanahan, D. y Weinberg, RA, Cell, 2000, 100, 57-70). Como tal inhibición, concomitante del evento oncogénico secundario (s) en las células de cáncer probablemente conduciría a aumentar la eficacia del tratamiento con un inhibidor de quinasa, ya sea por la terapia de combinación o el desarrollo de un inhibidor de molécula pequeña contra los objetivos primario y secundario.

15 Por otra parte, aunque inhibidores de quinasa han sido extremadamente eficaz en poblaciones específicas de pacientes con tumores que contienen formas oncogénicas mutadas de proteína quinasas de tirosina (PTK), los estudios clínicos hasta la fecha han demostrado que algunos pacientes finalmente desarrollan resistencia a estos fármacos, ya sea debido a la selección de las células cancerosas con mutaciones en el PTK específicas o la inducción de rutas de señalización oncogénicas compensatorias (Shah, NP y Sawyers, CL, Oncogene, 2003, 22, 7389-7395; Engelman, JA y Settleman, J., . Curr Opin Genet Desarrollar, 2008, 18, 1-7;... Liu, J. et al, leucemia, 2008, 22, 791-799;.. Desai, J. et al, Clin Cancer Res 2007.. , 13, 5398 a 5405; Engelman, JA y Janne, PA, Clin Cancer Res 2008, 14, 2895-2899). En ese sentido, un inhibidor de quinasa que inhibe simultáneamente dos o más vías de señalización no redundantes críticas puede prevenir o disminuir la incidencia de tumores resistentes.

#### **Ensayos y sistemas de modelos y métodos**

25 Los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad de un número de diferentes quinasas como se describe a continuación. En general, los compuestos de Fórmula I se encontraron para inhibir eficazmente la actividad de al menos una o más de las cinasas probadas.

30 En un aspecto, diversos compuestos de la Fórmula general I pueden inhibir una de las quinasas ensayadas. Tales compuestos pueden ser referidos como la inhibición selectiva o la inhibición preferencial de una quinasa particular. Por ejemplo, en una realización particular, los compuestos de la Fórmula general I pueden inhibir selectivamente o preferencialmente el ALK. En otra realización, los compuestos particulares de la fórmula general I o selectivamente preferencial pueden inhibir JAK2.

35 En otro aspecto, diversos compuestos de la fórmula general I pueden inhibir dos de las quinasas ensayadas. Tales compuestos pueden ser referidos como inhibidores duales. Por ejemplo, en una realización particular, los compuestos de la Fórmula general I puede inhibir tanto JAK2 como ALK en algún grado. En otra realización, los compuestos particulares de la Fórmula general I pueden inhibir tanto JAK2 como ALK sustancialmente al mismo grado. Tales compuestos pueden ser referidos como siendo inhibidores sustancialmente equipotentes de JAK2

40 ALK.

45 En otro aspecto, diversos compuestos de la fórmula general I pueden inhibir cualquiera de ALK o JAK2 además de al menos otra quinasa en algún grado. En una realización, los compuestos particulares de la fórmula general I, pueden ser inhibidores selectivos o preferenciales de cualquiera de ALK o JAK2 además de al menos otra quinasa.

50 En otro aspecto, los compuestos particulares de la Fórmula general I pueden inhibir tanto ALK o JAK2 además de inhibir al menos otra quinasa en algún grado. En una realización, los compuestos particulares de la fórmula general I pueden ser inhibidores sustancialmente equipotentes de tanto ALK y JAK2 y también inhiben al menos otra quinasa.

#### ***En ensayos in vitro:***

55 **Quinasa JAK2:** Los compuestos se ensayaron por su capacidad de inhibir la actividad quinasa de quinasa JAK2 que expresa baculovirus- usando el sistema de detección de la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF). Los ensayos se realizaron en placas Costar de unión alta de 96 pocillos (Corning Costar Cat#3922, Corning, NY). Las placas se recubrieron con 100 µl / pocillo de 10 µg / mL Neutravidina (Pierce # 31000, Rockford, IL) en TBS a 37 ° C durante 2 h, seguido de 100 µl / pocillo de 1 mg ml sustrato peptídico de 15-mer (biotinil-amino-hexanoilo-EQEDEPEGDYFEWLE-amida, Infinity Biotech Research and Resource, Aston, PA) a 37 ° C durante 1 h. La mezcla de ensayo JAK2 quinasa (volumen total = 100 µl / pocillo) que consiste en HEPES 20 mM (pH 7,2); 0,2 µM ATP, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 0,1% de BSA, y compuesto de ensayo (diluido en DMSO; 2,5% de DMSO final en ensayo) se añadió a la placa de ensayo. Se añadió la enzima (15 ng / mL JAK2) y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante 20 min. La detección del producto fosforilado se realizó añadiendo 100 ml / pocillo de anticuerpo Eu-N1 marcado pY100 diluido 1:5000 o 1:10000 en 0,25% de BSA en TBS-T (PerkinElmer #AD0041). Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de adición de 100 ml de solución de mejora (PerkinElmer #1244-105). Las placas se agitaron durante 10 min y la fluorescencia de la solución resultante medida utilizando el

PerkinElmer enVision® 2102 o 2104 lector de placa de etiquetas múltiples. Los datos de inhibición se analizaron usando ActivityBase (IDBS, Guilford, UK). Los valores de CI50 se calcularon trazando el porcentaje de inhibición frente a log10 de la concentración de compuesto y ajustándose a la respuesta de la dosis sigmoideal de regresión no lineal (pendiente variable) ecuación en XLFit (IDBS, Guilford, UK).

5

**Quinasa ALK:**

Los compuestos ejemplares se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad quinasa de ALK expresada en baculovirus usando una modificación del protocolo de ELISA reportado para trkA en Angeles, T. S. et al., Anal. Biochem. 1996, 236, 49-55, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. La fosforilación del sustrato, la fosfolipasa C-gamma (PLC-γ) se genera como una proteína de fusión con glutatión S-transferasa (GST) como se informa en Rotin, D. et al., EMBO J. 1992, 11, 559-567, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad, se detectó con un anticuerpo de antifosfotirosina marcado con europio y se midió por fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF). En pocas palabras, cada placa de 96 pocillos se recubrió con 100 ml / pocillo de 10 mg / ml de sustrato (GST-PLC-γ) en solución salina tamponada con Tris (TBS). (= 100 ml / pocillo de volumen total) que consiste en HEPES 20 mM, pH 7,2, ATP 1 mM (Km nivel), mM MnCl2 5, 0,1% de BSA, 2,5% de DMSO, y diversas concentraciones del compuesto de ensayo se añade a continuación, a la placa de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de enzima (30 ng / mL ALK) y se dejó proceder a 37 ° C durante 15 minutos. La detección del producto fosforilado se realizó añadiendo 100 ml / pocillo de Eu-N1 anticuerpo PT66 marcado (Perkin Elmer # AD0041). La incubación a 37 ° C luego procedió durante 1 hora, seguida de la adición de 100 ml de solución de mejora (Wallac # 1244-105). La placa se agitó suavemente y después de treinta minutos, se midió la fluorescencia de la solución resultante usando el lector de placas Perkin Elmer Multilabel EnVision 2102 (o 2104).

10

15

20

25

El análisis de datos se realizó mediante ActivityBase (IDBS, Guildford, Reino Unido). Los valores de CI50 se calcularon trazando el porcentaje de inhibición frente a log10 de la concentración de compuesto y adaptándose a la respuesta de la dosis sigmoideal de regresión no lineal (pendiente variable) ecuación en XLFit (IDBS, Guilford, UK).

30

Los compuestos descritos en el presente documento se ensayaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. Los resultados de estos ensayos se exponen a continuación en la Tabla 1. A menos que se indique lo contrario, los valores de CI50 nm están diseñados como sigue:

<100 nM = ++++

100-1000 nM - +++

35

1000-10.000 nM = ++

> 10, 000 nM = +

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
I	++++	++++
III	++++	++++
IV	++++	++++
V	+++	++++
VI	+++	++++
VII	++++	++++
VIII	+++	++++
IX	++++	++++
X	++++	++++
XI	+	+
XII	+++	++++
XIII	+	+
XIV	+	+
XV	++++	++++

(continua)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
XVI	++++	++++
XVII	++++	++++
XVIII	++++	+++
XIX	++++	++++
XX	++++	++++
XXI	++++	++++
XXII	++++	++++
XXIII	++++	++++
XXIV	+	+++
XXV	+	+++
XXVI	++	++++
XXVII	+++	+++
XXVIII	+++	+++
XXIX	+	++
XXX	++	+++
XXXI	++	+++
XXXII	++	++
XXXIII	+++	+++
XXXIV	++	+
XXXV	+++	+++
XXXVI	+	++
XXXVII	+	++
XXXVIII	++++	++++
XXXIX	+	+
XL	++++	++++
XLI	++++	++++
XLII	++++	+++
XLIII	++++	++++
XLIV	++++	++++
XLV	++++	++++
XLVI	++++	++++
XLVII	++++	++++
XLVIII	++++	++++
XLIX	++++	+++
L	+++	++++
LI	++++	++++
LII	++++	+++
LIII	++++	++++

(continua)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
LIV	++++	++++
LV	++++	++++
LVI	++++	++++
LVII	++++	++++
LVIII	++++	++++
LIX	++++	++++
LX	++++	++++
LXI	+++	++++
LXII	++++	++++
LXIII	++++	++++
LXIV	++++	++++
LXV	++++	++++
LXVI	+++	++++
LXVII	+++	++++
LXVIII	+++	++++
LXIX	++++	++++
LXX	++++	++
LXXI	++++	++
LXXII	++++	+
LXXIV	+++	+
LXXV	++++	++
LXXVI	++++	++++
LXXVII	++++	++++
LXXVIII	++++	++++
LXXIX	++++	++++
LXXX	++++	++++
LXXXI	++++	++++
LXXXII	+++	+++
LXXXIII	++++	++++
LXXXIV	++++	++++
LXXXV	+++	++++
LXXXVI	+	++
LXXXVII	+	++
LXXXVIII	++	++
LXXXIX	+	++
XC	+	++
XCI	+	++

(continua)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
XCII	+	++
XCIII	+	+
XCIV	+	++
XCV	++	++
XCVI	++++	++++
XCVII	++++	++++
XCVIII	++++	++++
XCIX	+++	+
C	++++	++++
CI	++++	++++
CII	++	++
CIII	++++	+++
CIV	++	+++
CV	++	++
CVI	++	++
CVII	+++	++++
CVIII	+++	++++
CIX	++++	++++
CX	+++	++++
CXI	++++	++++
CXII	++++	++++
CXIII	++++	++++
CXIV	++++	++++
CXV	++++	++++
CXVI	++++	++++
CXVII	++++	++++
CXVIII	++++	++++
CXIX	++++	++++
CXX	++++	++++
CXXI	+++	++++
CXXII	++	++
CXXIII	++++	+++
CXXIV	++++	++++
CXXV	++	++++
CXXVI	+++	++++
CXXVII	+++	++++
CXXVIII	+++	++++
CXXIX	+++	++++

(continua)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
CXXX	++++	++++
CXXXI	++++	++++
CXXXII	+++	++++
CXXXIII	+++	++++
CXXXIV	++++	++++
CXXXV	+++	++++
CXXXVI	+++	++++
CXXXVII	+++	++++
CXXXVIII	+++	++++
CXXXIX	++	++++
CXL	+++	++++
CXLI	+++	++++
CXLII	+++	++++
CXLIII	+++	++++
CXLIV	+++	++++
CXLV	+++	++++
CXLVI	+++	++++
CXLVII	+++	++++
CXLVIII	+++	++++
CXLIX	+++	++++
CL	++	+
CLI	++++	++++
CLII	++++	++++
CLIV	++++	++++
CLV	++++	++++
CLVI	++++	++++
CLVII	++++	++++
CLX	++++	++++
CLXI	++++	++++
CLXII	++++	++++
CLXIII	++++	+
CLXIV	++++	++++
CLXV	+++	++
CLXVI	++++	++++
CLXVII	++++	++++
CLXVIII	++++	++++
CLXIX	+++	++
CLXX	++++	++++

(continua)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
CLXXI	++++	++++
CLXXII	++++	+++
CLXXIII	++++	+++
CLXXIV	++++	+++
CLXXV	++++	++++
CLXXVII	+++	++++
CLXXVIII	++++	++++
CLXXIX	+++	+++
CLXXX	+++	+++
CLXXXI	++++	++++
CLXXXII	++++	++++
CLXXXIII	++++	+++
CLXXXIV	++++	+++
CLXXXV	++++	++++
CLXXXVI	+++	++++
CLXXXVII	+++	+++
CLXXXVIII	++	++
CLXXXIX	+++	++++
CXC	++++	++++
CXCI	++++	++
CXCII	+++	+
CXCIII	++++	+++
CXCIV	++++	++++
CXCV	++++	++
CXCVI	++++	+
CXCVII	++++	+++
CXCVIII	+	++++
CXCIX	++	++++
CC	+++	+++
CCI	+	++++
CCII	+	++++
CCIII	+++	+++
CCIV	++	++++
CCV	+	+++
CCVI	+++	++
CCVII	+++	++++
CCVIII	+++	++++
CCIX	+++	++++

(continua)

Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
5	CCX	++++
	CCXI	++++
	CCXII	++++
10	CCXIII	+++
	CCXIV	+++
	CCXV	++
	CCXVII	++
15	CCXVIII	+++
	CCXIX	++++
	CCXX	++++
	CCXXI	+++
20	CCXXII	++++
	CCXXIII	+++
	CCXXIV	++++
25	CCXXV	+++
	CCXXVI	++++
	CCXXVII	++
	CCXXVIII	+++
30	CCXXIX	++
	CCXXX	+++
	CCXXXI	++++
35	CCXXXII	++++
	CCXXXIII	+++
	CCXXXIV	+++
	CCXXXVII	++++
40	CCXXXVII	++++
	CCXXXVIII	+++
	CCXXXIX	++++
45	CCXL	+++
	CCXLI	+++
	CCXLII	++++
	CCXLIII	++++
50	CCXLIV	++++
	CCXLV	++++
	CCXLVI	+++
	CCXLVII	++++
55	CCXLVIII	++++
	CCXLIX	++++

60

65

(continua)

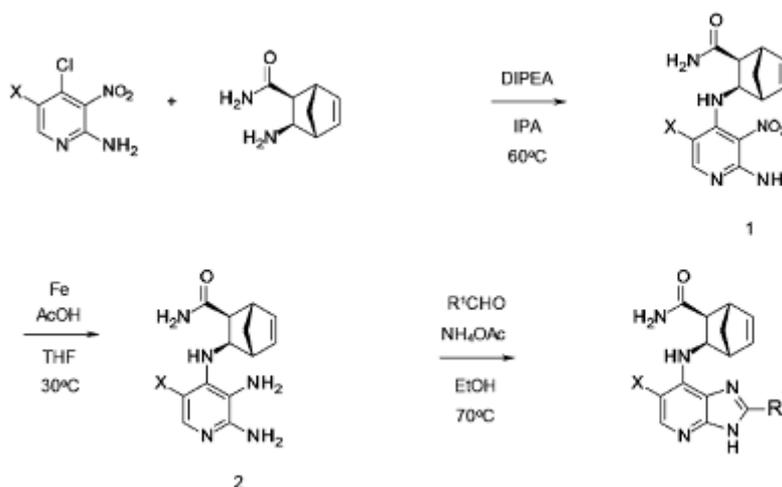
Ejemplo	Potencia de ALK	Potencia de JAK2
CCL	++++	++++
CCLI	++++	++++
CCLII	++++	++++
CCLIII	++++	++
CCLIV	++++	++++
CCLXIII	+++	++++
CCLXIV	++++	++++

## Ejemplos de preparación

Los compuestos descritos a continuación o en la Tabla 1 anterior son ejemplos no limitativos de compuestos abarcados por la fórmula general I que se prepararon y caracterizaron de acuerdo con una o más de los procedimientos descritos a continuación o, en general descritos en el presente documento. La preparación de diversos intermedios y materiales de partida también se describen a continuación o, en general, se describen en el presente documento.

Espectros <sup>1</sup>H RMN (Resonancia Magnética Nuclear) fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm) usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete del doblete de dobletes, q = cuarteto, b = ancho.

Los compuestos finales e intermedios también se caracterizan por uno o más de los siguientes: <sup>1</sup>H RMN, tiempos de retención de HPLC, espectrometría de masas (MS) y se informaron como (MH)<sup>+</sup>, es decir, el ion molecular más hidrógeno, y / o rangos de puntos de fusión.



## Esquema 1

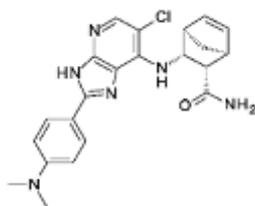
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2-amino-5-cloro-3-nitro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 -car- amida de ácido carboxílico (Compuesto 1 -X = Cl). 4,5-dicloro-3-nitro-piridina-2-ilamina (1,01 g, 4,86 mmol) y (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-amino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 amida de ácido carboxílico sal de ácido trifluoroacético (1,5 g, 5,5 mmol) se combinaron con N, N-diisopropiletilamina (3,3 g, 26 mmol) en isopropanol (15 ml) y se calentó a 60 ° C durante la noche. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido de color naranja que se había formado se aisló por filtración. El sólido se lavó con 3 ml de isopropanol frío y se secó en una corriente de aire para proporcionar 1.493g (95%) del producto deseado.

<sup>1</sup>H RMN (d-cloroformo): 7,82 (br s, 1H), 6,54 (br s, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,47 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,56 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 10 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 323,94 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,75 minutos (G método).

La síntesis del compuesto 1 donde X = Br, H se efectúa de manera similar.

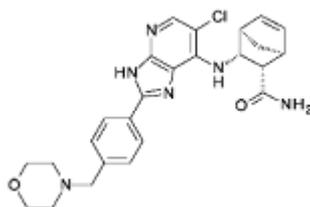
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico amida de ácido (Compuesto 2 -X = Cl). (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2-amino-5-cloro-3-nitro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5- eno-2-carboxílico ( 100 mg, 0,3 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y ácido acético (1,6 ml). Se añadió hierro en polvo (121 mg, 2,162 mmol) y la mezcla se agitó a 30 ° C durante cuatro horas. Se añadieron dos gotas de agua y sólidos suspendidos se eliminaron por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo (5 ml) y los filtrados combinados se en porciones entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato sódico. Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 X 25 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentró. La purificación se efectuó mediante cromatografía ISCO (gradiente de cartucho de sílice de 12 g: elución de gradiente - 0 a 15% MeOH: DCM) para proporcionar 77 mg (80%) del compuesto del título como un sólido de color tostado. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 7,49 (s, 1H), 6,18 a 6,20 (m, 4H), 6,09 (m, 1H), 4,51 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,09 (br s, 2H) , 3,79 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H) , 2,06 (s, 1H), 1,66 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 294,99 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,62 minutos (G Método ).

Síntesis del Compuesto 2 en la que X = Br, H se efectúa de manera similar.



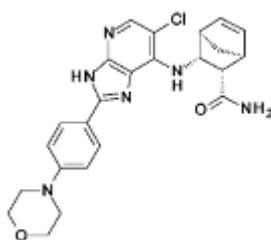
**Compuesto I**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto I): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4 -ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(77 mg, 0,26 mmol) y 4- ( ) benzaldehído dimetilamino (54 mg, 0,36 mmol) se combinaron y se calentó en 8 ml nitrobenzono a 140 ° C durante seis horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa en un cromatógrafo Gilson para dar 16 mg (14%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,55 (br s, 1H), 7,99 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (br s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,45 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,21 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,92 (m, 2H), 2,35 (d , J = 9 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 424,05 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,39 minutos (G método).



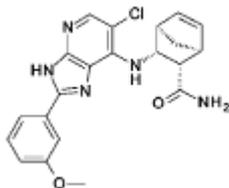
**Compuesto III**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2--6-cloro (4-ilmetil-fenil-4-morfolina) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa -7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5 eno 2--carboxílico sal de amida-trifluoroacetato de ácido (Compuesto III): (1,2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (16 mg, 0,054 mmol) y 4-morfo-lin-4-ilmetilbenzaldehyde (12 mg, 0,058 mmol) se disolvieron en etanol (2,0 ml) y se trató con acetato de amonio (5,2 mg, 0,068 mmol). La reacción se calentó a 70 ° C durante la noche. La reacción se concentró y los extractos orgánicos se repartió entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml cada uno). La concentración seguida por cromatografía de fase inversa en un cromatógrafo Gilson fracciones deseadas proporcionó que se sometió a liofilización para dar 16 mg (63%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 16,18 (br s, 1H), 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,85 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,36 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,00 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,96 (m, 2H) , 2,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,68 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 480,03 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,79 minutos (G método).



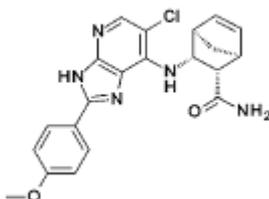
Compuesto IV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7 -ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto IV): En la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- ( 2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y aldehído 4-morfolina-4-il-ben- se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (20%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 15,43 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,40 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,30 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,17 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 466,07 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,42 minutos (G Método ).



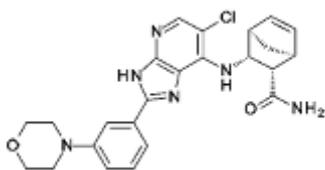
Compuesto V

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-metoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto V): En la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino -5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido 3- y metoxibenzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (34%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 15,77 (br s, 1H) 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 5,36 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 466,07 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,42 minutos (G Método ).



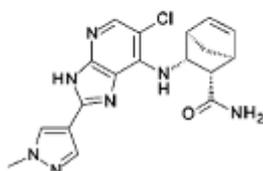
Compuesto VI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-metoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto VI): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino -5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 4-metoxibenzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (16%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 15,54 (br s, 1H) 8,23 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 5,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 10 Hz, 1H). MS: 466,07 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,42 minutos (G Método ).



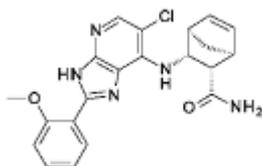
Compuesto VII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto VII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2, 3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y benzaldehído 3-morfolina-4-il- se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (69%). 1H NMR (d-cloroformo): 15,96 (br s, 1H) 8,37 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,07 (s, 1H) , 5,86 (bs, 1H), 5,37 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 3,17 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 466,07 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,41 minutos (G Método ).



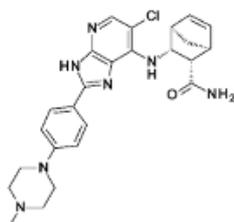
Compuesto VIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto VIII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído eran reaccionado para producir el compuesto del título (88%). 1H NMR (d-cloroformo): 15,26 (br s, 1H) 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,45 ( m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,31 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,16 (s, 1H) , 3,00 (s, 1H), 2,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 10 Hz, 1H). MS: 385,06 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,90 minutos (G método).



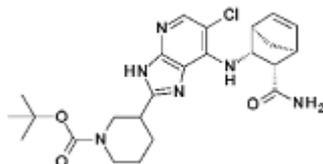
Compuesto IX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto IX): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino -5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxibenzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (96%). 1H NMR (d-cloroformo): 13,89 (br s, 1H) 8,31 (dd, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 ( m, 1H), 7,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,07 (br s, 1H) , 5,60 (br s, 1H), 5,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,73 (d, J = 9 Hz , 1H), 2,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 411,04 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,58 minutos (G Método ).



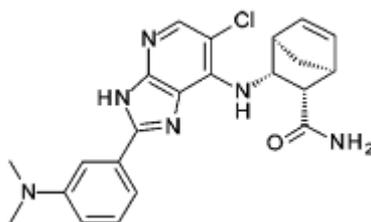
Compuesto X

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5 b] piridina-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, sal de ácido de amida del ácido trifluoroacético (Compuesto X): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y ácido 4- (4-metil-piperazina 1-il) benzaldehído se hace reaccionar para producir el compuesto del título (88%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 15,58 (br s, 1H) 8,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,35 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,38- 3,93 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 479,11 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,81 minutos (G método).



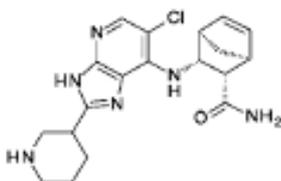
Compuesto XI

Síntesis de 3- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidazo [ 4,5-b] piridina-2-il] -piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo (Compuesto XI): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- ( 2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y éster de 3- formil-piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo eran reaccionado para producir el compuesto del título (65%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloruro roform): 15,20 (br s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,80-3,25 (m, 5H), 2,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 10 Hz, 2H), 1,32-2,00 (m, 14H). MS: 488,07 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,67 minutos (G método).



Compuesto XII

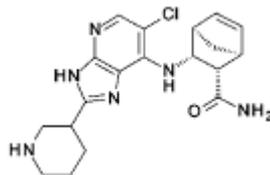
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino -5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico y benzaldehído 3-dimetilamino- se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (86%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 16,5 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,8 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,38 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,13 (s, 6H), 3,06 (s, 1H), 2,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 8 Hz, 1H) .. EM: 424,04 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,06 minutos (G Método ).



Compuesto XIII

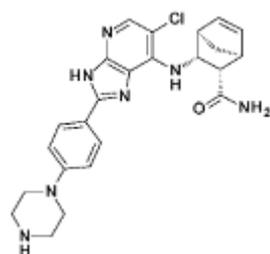
La síntesis de los dos diastereoisómeros de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-piperidinainaa-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido sales de ácido trifluoroacético (compuestos XIII y XIV): 3-[7-((1R,2R,3S,4S)-3-Carbomoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il]-piperidina- éster tert-butílico-1-carboxílico (31 mg, 0,064 mmol) se agitó con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) a 40 ° C durante la noche. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía de fase en un cromatógrafo Gilson. Dos productos se recogieron correspondiente al diastereoisómeros individuales (estereoquímica no determinado) que difieren en la posición 3 del anillo de piperidinainaa. La liofilización de las fracciones respectivas proporciona:

Primer diastereómero eluyente (8 mg, 30%) - <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 12,89 (br s, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,58 (m, 2H), 4,97 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,19 (d, J = 9 Hz, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,36 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 388,14 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,49 minutos (G método).



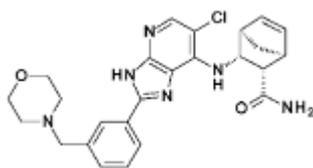
**Compuesto XIV**

Diastereómeros segundos eluyentes (7 mg, 30%) - <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 12,96 (br s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 4,95 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,14-3,36 (m, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,18 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,36 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 388,13 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,54 minutos (G método).



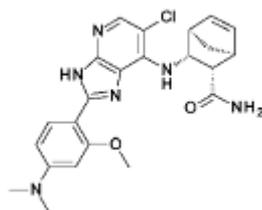
**Compuesto XV**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-piperazina-1-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] - biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido trifluoroacético sal de ácido (Compuesto XV): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y ácido 4- (4-formil-fenil) -piperazinaa éster tert-butílico del ácido -1-carboxílico se hicieron reaccionar para producir un tert-butilo producto de condensación inicial carbamato. Este material se trató con ácido clorhídrico 4 N en dioxano a 40 ° C durante la noche. concentración seguido de cromatografía de fase inversa en una fracciones Gilson cromatógrafo ofrecidas que fueron Lized liofilización para proporcionar el compuesto del título (43%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 13,19 (br s, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13-7,45 (m, 4H), 6,38 (m, 2H), 5,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 465,09 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,79 minutos (G método).



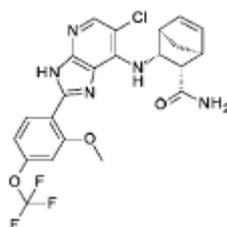
**Compuesto XVI**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido trifluoroacético sal de ácido (Compuesto XVI): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 3-morfolina-4-ilmetil-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (77%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloruro roform): 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,42-6,50 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,38 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 480,09 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,81 minutos (G método).



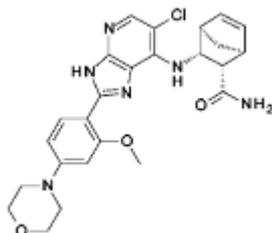
Compuesto XVII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-dimetilamino-2-metoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XVII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3 diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y cloruro de 4- dimetilamino-2-metoxi-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (52 %). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,60 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 6,35-6,50 (m, 3H), 6,24 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,43 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,10 (s, 6H), 3,02 (s, 1H), 2,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 10 Hz, 1H). MS: 454,07 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,61 minutos (G Método ).



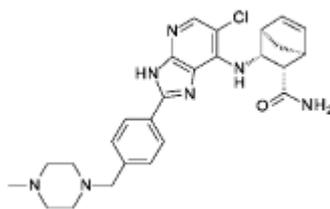
Compuesto XVIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XVIII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3 diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-4-trifluorometoxi-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (60 %). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,94 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,35 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 495,00 (M + H). HPLC tiempo de retención: 3,12 minutos (G método).



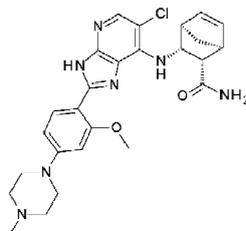
Compuesto XIX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XIX): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-4-morfolina-4-il-benzaldehído se reaccionaron para producir el compuesto del título (90%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,72 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 2,9 Hz, 1H), 6,47 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,33 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,16 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 496,06 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,48 minutos ( método G).



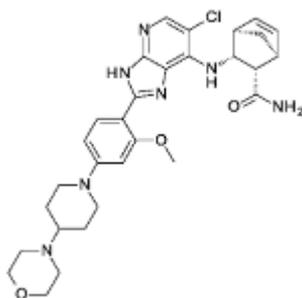
Compuesto XX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) - {6-cloro-2- [4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) -fenil] -3H-imidazo [4,5 -b] piridina-7-ilamino} biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético bis sal del ácido trifluoroacético (Compuesto XX): De la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4 -ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y ácido 4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (60%) . 1H NMR (d-cloroformo): 16,00 (br s, 1H), 8,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 5,37 (t, J = 8 Hz, 1H) , 3,93 (s, 3H), 3,10-3,60 (m, 10H), 3,06 (s, 1H), 2,05 (s, 4H), 2,67 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 493,14 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,68 minutos (método G).



Compuesto XXI

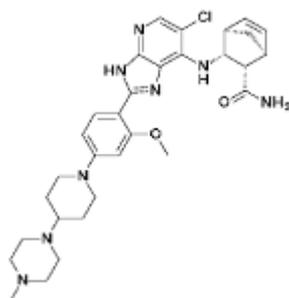
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [ 4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido trifluoroacético sal de ácido (Compuesto XXI): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico y 2-metoxi-4 - (4-metil-piperazina-1-il) benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (62%). 1H NMR (d-cloroformo): 13,76 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,42 (br s, 1H), 6,07 (br s, 1H), 5,40 (t, J = 9 Hz, 1H) , 4,11 (s, 3H), 3,65-3,90 (m, 4H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,72) d, J = 8 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 1,68 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 509,14 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,82 minutos (método G).



Compuesto XXII

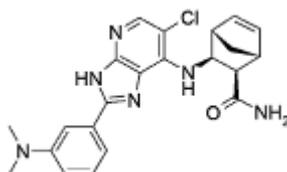
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) -fenil] - 3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXII): de la misma manera que para el Compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2- metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (75%). 1H NMR (d-6 DMSO): 12,50 (br s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,83 (bs, 1H) , 7,29 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,95-4,30 (m, 7H) , 3,69 (t, J = 10 Hz, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 4H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,11- 2,26 (m, 3H), 2,08

(s, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,41 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 579,20 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,91 minutos (método G).



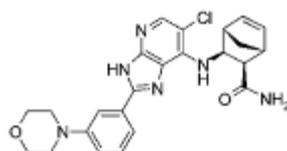
**Compuesto XXIII**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -piperidinaina -1-il] fenil) - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXIII): De la misma manera como para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y amida de ácido carboxílico y 2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -piperidinaina-1-il] benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (60%) 1H RMN (d-cloroformo): 10,62 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,33 (d, J = 10 Hz, 2H), 5,7 a 5,19 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (d, J = 11 Hz, 2H), 1,60-1,79 (m, 3H) MS: 592,22 (m + H) tiempo de retención HPLC: 1,76 minutos (método G).



**Compuesto XXIV**

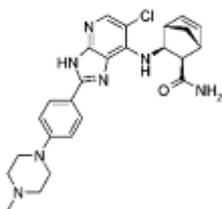
Síntesis de (1R, 2R, 3S, 4S) -3- [6-cloro-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXIV): de la misma manera que para el compuesto III, (1R, 2R, 3S, 4S) -3- (2,3-diamino -5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 3- dimetilamino-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (58%). 1H NMR (d-cloroformo): 16,03 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,37 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,13 (s, 6H), 3,04 (s, 1H), 2,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 9 Hz, 1H) .. EM: 423,15 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,05 minutos (método G).



**Compuesto XXV**

Síntesis de (1R, 2R, 3S, 4S) -3- [6-cloro-2- (3-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXV): de la misma manera que para el compuesto III, (1R, 2R, 3S, 4S) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 3- morfolina-4-il-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (11%). 1H NMR (d-cloroformo): 16,12 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,90 (br s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 5,40 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 465,15 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,39 minutos (G método).

5



10

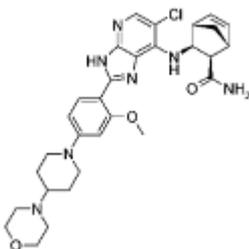
**Compuesto XXVI**

15

Síntesis de (1R, 2R, 3S, 4S) -3- {6-cloro-2- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXVI): de la misma manera que para el compuesto III, (1R, 2R, 3S, 4S) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo amida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y ácido 4- (4-metil-piperazina -1-il) benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (66%). 1H NMR (d-cloroformo): 15,63 (br s, 1H) 8,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,38- 3,92 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 478,15 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,79 minutos (método G).

20

25



30

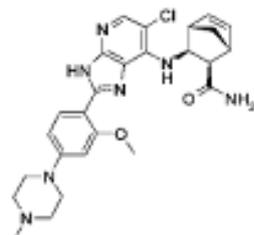
**Compuesto XXVII**

35

Síntesis de (1R, 2R, 3S, 4S) -3- {6-cloro-2- {2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) - fenil] -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXVII): de la misma manera que para el compuesto III, (1R, 2R, 3S, 4S) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (8%). 1H NMR (d-6 DMSO): 12,26 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 3H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,40 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 578,20 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,92 minutos (método G).

40

45



50

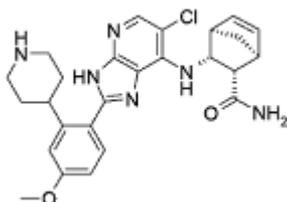
**Compuesto XXVIII**

55

Síntesis de (1R, 2R, 3S, 4S) - {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4, 5-b] py- ridin-7- ilamino} biciclo [amida de ácido (Compuesto XXVIII) 2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-: En la misma manera que para el compuesto III, (1R, 2R, 3S, 4S) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (5%). 1H NMR (d-6 DMSO): 12,19 (br s, 1H), 9,67 (br s, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,07 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,28 a 2.18 (m, 11H), 1,45 (m, 2H), 1,39 (m, 1H). MS: 508,1 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,82 minutos (método G).

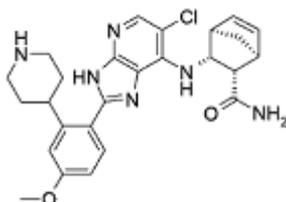
60

65



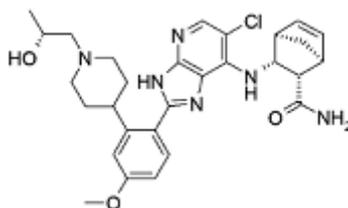
Compuesto XXIX

Síntesis de 4- {2- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6- cloro-3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridinaa-2-il} -5-metoxi-fenil} -piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo (XXIX Compuesto): de la misma manera que para el Compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-car- ácido carboxílico amida y ácido 4- (2-formil-5-metoxi-fenil) éster tert-butílico del ácido piperidinainaa-1-carboxílico se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (31%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 14,13 (br s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,36 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (d, J = 10 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H). MS: 593,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 3,15 minutos (método G).



Compuesto XXX

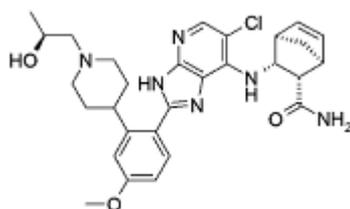
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-metoxi-2-piperidinaina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5 -b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXX): 4- {2- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il }-5-metoxi-fenil}-piperidinainaa-1-carboxil ic éster tert-butílico del ácido (XXIX Compuesto) (754 mg, 1,27 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (50 ml, 200 mmol) a 60 ° C durante tres horas. La reacción se concentró, se recogió en diclorometano, se neutralizó . con solución de bicarbonato de sodio saturado. Los compuestos orgánicos se concentraron sobre Celite y se purificó por cromatografía de ISCO (gradiente de elución en un cartucho de sílice de 40 g: 0 a 100% (2:20:78 amoniaco: metanol: diclorometano): metanol para proporcionar 265 mg (63%) del compuesto del título como un sólido blanco, pf 199-200 ° C <sup>1</sup>H RMN (d-6 DMSO):... 7,95 (s, 1H), 7,81 (br s, J = 1H), 7,55 (d , J = 8 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,28 m (1H), 6,17 (m, 1H), 5,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,84 ( s, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 10 Hz, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 493,1 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,98 minutos (método G).



Compuesto XXXI

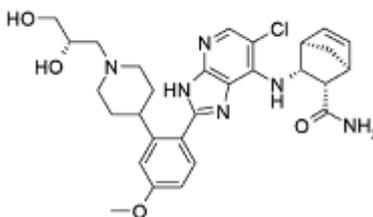
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {2- [1 - ((R) -2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-il] -4- metoxi-fenil} 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXXI): (1S, 2S, 3R , 4R) -3-[6-Cloro-2-(4-metoxi-2-piperidinaina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico (Compuesto XXX) (60 mg, 0,1 mmol) se agitó con (S) -óxido de propileno (11,0 mg, 1,5 mmol) en metanol (5 ml) en un tubo sellado durante la noche. La reacción se concentró y se purificó el producto por cromatografía de fase inversa (Gilson). Se recogieron fracciones deseadas, se combinaron, y se neutralizaron por reparto entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 30%).

Pf 186-7. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 14,14 (br s, 1H), 7,82 (s, J = 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,28 (m, 3H), 5,73 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,97-1,69 (m, 6H), 1,28 (s, 1H), 1,18 (d, J = 5 Hz, 3H). MS: 551,19 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,98 minutos (método G).



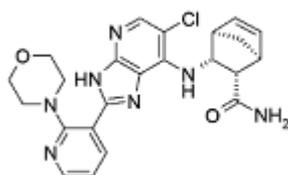
**Compuesto XXXII**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2- {1 - ((S) -2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-il} -4-metoxi-fenil) 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXXII): (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-[6-Cloro-2-(4-metoxi-2-piperidinaina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico (Compuesto XXX) (60 mg, 0,1 mmol) se agitó con (R) -óxido de propileno (8,0 mg, 1,0 mmol) en metanol (5 ml) en un tubo sellado durante la noche. La reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson). se recogieron fracciones deseadas, se combinaron, y se neutralizaron por reparto entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. la capa orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un blanco sólido 9 mg, 10%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,83 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,32-6,28 (m, 3H), 5,62 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,74 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,99 (m, 3H), 1,76 (m, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,18 (d, J = 5 Hz, 3H). MS: 551,18 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,99 minutos (G método).



**Compuesto XXXIII**

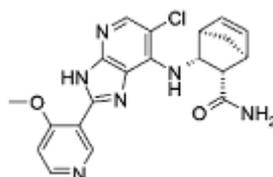
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {2- [1 - ((S) -2,3-dihidroxiopropil) piperidinaina-4-il} -4 metoxi-fenil} - 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXXIII): (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-metoxi-2-piperidinaina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(Compuesto XXX) (60 mg, 0,1 mmol) se agitó con (R) -1-oxiranil-metanol (14,0 mg, 1,5 mmol) en metanol (5 ml) en un tubo sellado durante la noche. La reacción se concentró y se purificó el producto por cromatografía de fase inversa (Gilson). Se recogieron fracciones deseadas, se combinaron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un liofilizado blanco (46 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 9,16 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (br m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 -3,26 (m, 8H), 3,22-2,70 (m, 5H), 2,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,18 (d, J = 5 Hz, 3H). MS: 567,17 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,91 minutos (método G).



**Compuesto XXXIV**

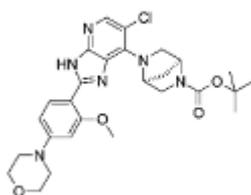
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-morfolina-4-il-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXXIV): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S,

3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-morfolinailo-4-il-piridinaa-3- carbaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (52%). 1H NMR (d-cloroformo): 8,49 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,05 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H) MS: 466,16 (m + H). HPLC tiempo de retención: 1,95 minutos (método G).



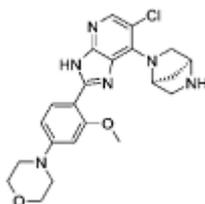
Compuesto XXXV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3-R6-cloro-2- (4-metoxi-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino 1 -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido (XXXV Compuesto): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2, se hicieron reaccionar 3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y cloruro de 4- metoxi-piridinaa-3-carbaldehído para producir el compuesto del título ( 89%). 1H NMR (d-6 DMSO): 13,16 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,10 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,92 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 411,14 (M + H). tiempo de retención HPLC: 1,60 minutos (método G),



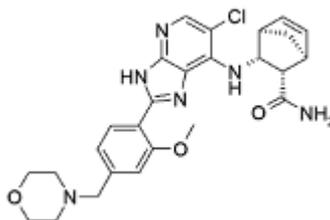
Compuesto XXXVI

Síntesis de (1S, 4S) -5- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinaa-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- il] -2,5- diaza-biciclo [2.2.1] éster tert-butílico del ácido heptano-2-carboxílico (Compuesto XXXVI): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 4S) -5- (2, 3-diamino-5-cloro-piridina-4-il) -2,5-diaza-biciclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de tert-butilo y 2-metoxi-4-morfolina-4-il- benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (50%). 1H NMR (d-6 DMSO): 12,23 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,71 (d, J = 53 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 22 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,36 (m, 9H) .. MS: 541,23 (m + H). HPLC tiempo de retención: 3,02 minutos (método G).



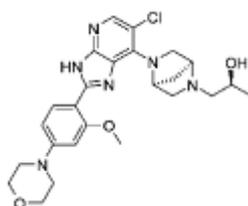
Compuesto XXXVII

Síntesis de 6-cloro-7- (1S, 4S) -2,5-diaza-biciclo [2.2.1] hept-2-il-2- (2-metoxi-4-morfolina-4 il-fenil) 3H- imidazo [4,5-b] piridinaa (Compuesto XXXVII): (1S, 4S) -5- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinaa-4-il Phe- nil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-il] -2,5-diaza-biciclo [2.2.1] éster de ácido tert-butil-heptano-2-carboxílico derivado anterior (174 mg , 0.322 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a 60 ° C durante 72 horas. Se permitió que la reacción se enfriara y un sólido verde se aisló por filtración y se seca al vacío. 1H NMR (d-6 DMSO): 12,42 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,03 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,28 (s, 4H), 2,19 (d, J = 9 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 441,18 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,79 minutos (método G).



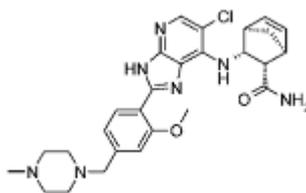
Compuesto XXXVIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5 -b] piridinaa-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XXXVIII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-4-morfolina-4-il benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (65%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,88 (br s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,42 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 5,29 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 10H), 3,68 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 509,16 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,82 minutos (método G).



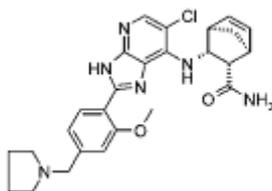
Compuesto XXXVIII

Síntesis de (S) -1 - {(1S, 4S) -5- [6-cloro-2- (metoxi-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-il] - 2,5-diaza-biciclo [2.2.1] hept-2-il)-2-ol propan (Compuesto XXXIX): 6-cloro-7- (1S, 4S) -2 , 5-diaza-biciclo [2.2.1] hept-2-il-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa (Compuesto XXXVII ) (50 mg, 0,1 mmol), (S) -2-metil-oxirano (7,30 mg, 0,126 mmol), piridinaa (10,2 ml, 0,126 mmol), y metanol (3,0 ml) se agitaron en un tubo sellado a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió un equivalente adicional de cada uno de epóxido y base de Hunig y la mezcla se calentó a 80 ° C durante la noche. La mezcla se concentró y el material se sometió a purificación por medio de cromatografía de fase inversa (Gilson) para dar el compuesto del título como un liofilizado de color amarillo (26 mg, 50%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,63 (br s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,59 (m, 1H) , 6,46 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,24 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,92 (s, 4H), 3,35 (s, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,94 (m, 3H). MS: 499,18 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,83 minutos (método G).



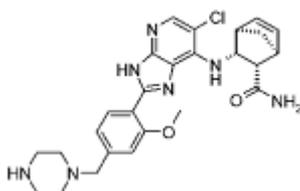
Compuesto XL

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) -fenil] -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XL): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S , 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo amida y ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico 2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) benzaldehído bis trifluoroacetato se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (18%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 10,74 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,37 (m, 3H), 5,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,18 (s, 1H) , 2,91 (s, 1H), 2,88 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,52 (m, 4H), 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,74 (m, 4H), 1,29 (m, 1H). MS: 522,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,71 minutos (método G).



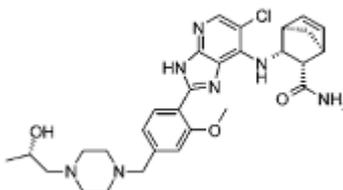
Compuesto XLI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4-pirolidina -1-ilmetil] -fenil} -3H-imidazo [4,5-b ] pyri- cenar-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLI): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-4-pirolidina -l-ilmetil benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (10%). <sup>1</sup>H NMR (d-6 DMSO): 12,39 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,27 a 7,7 (m, 4H), 6,37 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (s 1H) , 2,69-2,34 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,39 (m, 1H). MS: 493,18 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,86 minutos (método G).



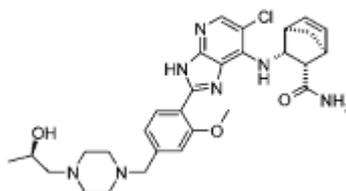
Compuesto XLII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-piperazina-1-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLII): de la misma manera que para el compuesto III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y ácido 4- (4-formil-3-metoxi-bencil) de éster tert-butílico del ácido piperazinaa-1-carboxílico se hicieron reaccionar para producir un material que después del tratamiento con ácido trifluoroacético a 40 ° C durante cuatro horas, seguido de concentración y neutralización proporcionó el compuesto del título (10%). <sup>1</sup>H NMR (d-4 metanol): 8,30 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,47 (m , 2H), 5,09 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,44 (s, 4H), 3,07 (s 1H) , 3,02 (s, 1H), 2,75 (s, J = 8 Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,30 (s , 1H). MS: 508,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,66 minutos (método G).



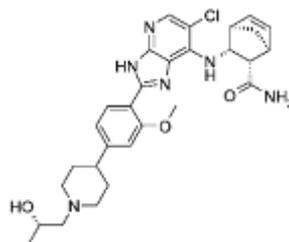
Compuesto XLIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [4 - ((S) -2-hidroxiopropil) piperazina-1-ilmetil] -2-metoxifenil} -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLIII): (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-piperazina-1-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLII anterior) (45 mg, 0.088 mmol) se hizo reaccionar con (S) - (-) - propileno óxido (7,7 mg, 0,13 mmol ) en metanol (5 ml) a 60 ° C en un tubo sellado durante seis horas. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color óxido (14 mg, 28%). Pf 142-6 ° C. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 10,76 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,37 (m, 3H), 5,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,92 (s 1H), 2,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,62-2,39 (m, 2H), 2,35 (d, J = 0 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,15 (d, J = 9 Hz, 3H). MS: 566,21 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,71 minutos (método G).



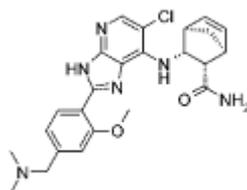
Compuesto XLIV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [4 - ((R) -2-hidroxiopropil) piperazina-1-ilmetil] -2-metoxifenil} -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLIV): de una manera similar como para la síntesis del Compuesto XLIII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2--6-cloro-3H imidazo (2-metoxi-4-piperazina-1-ilmetil fenil) [4,5 b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico se hizo reaccionar con (R) - (-) - óxido de propileno para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (32 %). Pf 157-9 ° C. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 10,72 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,37 (m, 3H), 5,56 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 2H) , 3,48 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,92 (s 1H), 2,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,61-2,41 (m, 5H), 2,37 -2,22 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,76 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 7 Hz, 3H). MS: 566,23 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,71 minutos (método G).



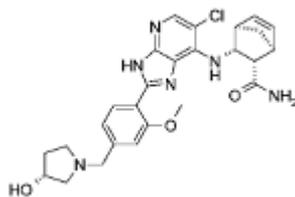
Compuesto XLV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 - ((S) -2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-il] -2-metoxifenil } 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno- (Compuesto XLV): de una manera similar de la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico amida de ácido y 4- [1 - ((S) -2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-il] -2-metoxi-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (70%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 10,81 (br s, 1H), 8,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,94 (s , 1H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 5,20 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,97 (d, J = 11 Hz, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,87 (d , J = 11 Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,49-2,24 (m, 4H), 2,08 (t, J = 11 Hz, 1H), 1,94-1,71 (m, 5H), 1,18 (d, J = 7 Hz, 3H). MS: 551,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,84 minutos (método G).



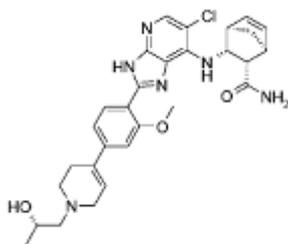
Compuesto XLVI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-dimetilaminometil-2-metoxifenil) -3H-imidazo [4,5-b] pyri- cenar-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto XLVI): De una manera similar que para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico y 4-dimetilaminometil-2-metoxi-benzaldehído se hicieron reaccionar a producir siguiente liofilización de las fracciones de HPLC de fase inversa se desea, el compuesto del título (63%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,99 (s, 1H), 13,71 (br s, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,80 (s , 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,36 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,96 (s, 1H) , 2,91 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,76 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 7 Hz, 1H) . MS: 467,16 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,76 minutos (método G).



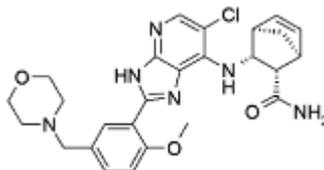
Compuesto XLVII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- [4 - ((R) -3-hidroxi-pirolidina -1-ilmetil) -2-metoxifenil] 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLVII): De una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxilato y 4- (R) -3-hidroxi-pirolidina -1-ilmetil) -2-metoxi-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (63%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 10,81 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,21 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,05 (s, 3H) , 3,69 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,95-2,84 (m, 3H), 2,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H ), 2,23 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7 Hz, 1H). MS: 509,19 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,69 minutos (método G).



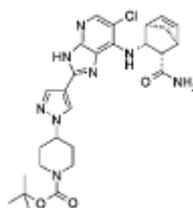
Compuesto XLVIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 ((S) -2-hidroxiopropil) -1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il] -2-met oxifenil} -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLVIII): De una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) -biciclo[2.2.1 ] hept-5 eno-2-carboxílico-amida de ácido y 4 [1 - ((S) -2-hidroxiopropil) -1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il] -2-metoxibenzaldehído se reaccionó para producir el compuesto del título (44%). <sup>1</sup>H NMR (d-4 metanol): 8,26 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,42 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 4H), 2,77 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H). MS: 549,19 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,86 minutos (método G).



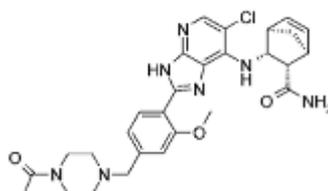
Compuesto XLIX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-5-morfolina-4-ilfenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XLIX): De una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2-metoxi-5-morfolina-4-ilmetilbenzaldehyde se hicieron reaccionar a producir el compuesto del título (60%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloruro roform): 10,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,85 (d, J = 7 Hz , 1H), 2,52 (s, 4H), 2,37 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 7 Hz, 1H). MS: 509,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,73 minutos (método G).



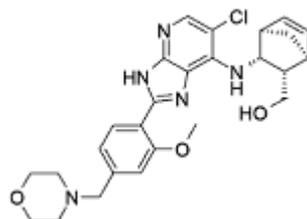
Compuesto L

Síntesis de 4- {4- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoyl-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidazopiridino [4,5-b] piridina-2-il} -pirazol-1-il} éster tert-butílico del ácido piperidinainaa-1-carboxílico (Compuesto L): En una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 amida de ácido carboxílico y ácido 4- (4-formil-pirazol-1-il) éster tert-butílico del ácido piperidinainaa-1-carboxílico se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (10%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 8,06-7,92 (m, 3H), 6,37 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,45-4,26 (m, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 11 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,76-1,57 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). MS: 553,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,64 minutos (método G).



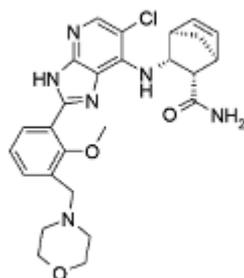
Compuesto LI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4S) -3- {2- [4- (4-acetil-piperazina-1-ilmetil) -2-metoxifenil] -6-cloro-3H-imidazo[4,5-b] piridina-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LI): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6- Cloro-2-(2-metoxi-4-piperazina-1-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico (Compuesto XLII) (254 mg, 0,5 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (10 ml) y se trató con anhídrido acético (1 ml, 10,0 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson) para dar después de la neutralización de las fracciones deseadas de un sólido amarillo pálido como el compuesto del título (91 mg, 30%). Pf 109-113 ° C. <sup>1</sup>H RMN (cloroformo d-): 11,12 (br s, 1H), 8,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,37 (m, 3H), 5,72 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7 Hz, 1H). MS: 550,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,70 minutos (método G).

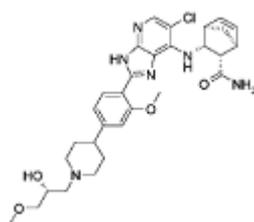


Compuesto LII

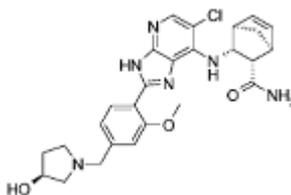
Síntesis de ((diexo) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-ilmetilfenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-il) -metanol (Compuesto LII): En una manera similar como para la síntesis de III, (diexo) -3- (2,3-diamino-5-cloro piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-il) -metanol y se hicieron reaccionar 2-metoxi-4-morfolina-4-il metil-benzaldehído para producir el compuesto del título ( 81%). Pf 115-117 ° C. <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 10,74 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,28 ( m, 1H), 5,43 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 496,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,86 minutos (método G).

**Compuesto LIII**

15 Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-3-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] pyri- cenar-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LIII): de una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R , 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo amida y ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico 2-  
 20 metoxi-3-morfolina 4-ilmetilbenzaldehyde se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (70%). Pf. 133-7 ° C. 1H NMR (d-cloroformo): 12,03 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,82 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,25 (t, J = 7 Hz , 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,83 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,36 (d, J = 7 Hz, 1H ). MS: 509,2 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,71 minutos (método G).

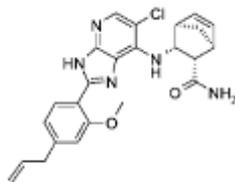
**Compuesto LIV**

35 Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1- (R) -2-hidroxi-3-metoxipropilo] piperidinaina-4-il} - 2-metoxi-fenil} - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LIV): de una manera similar  
 40 como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept- 5-eno-2 amida de ácido carboxílico y 4- [1- (R) -2-hidroxi-3-metoxipropilo] -piperidinaina-4-il] -2-metoxibenzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (40%). Pf. 116-22 ° C. 1H NMR (d-  
 cloroformo): 10,84 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,93 (s , 1H), 6,43 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,57 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,19 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,01 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,87 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,67-2,30 (m, 5H), 2,13 (t, J = 10 Hz, 1H), 1,96-1,70 (m, 5H ). MS: 581,26 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,84 minutos (método G).

**Compuesto LV**

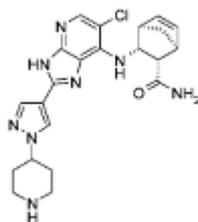
55 Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4 - ((S) -3-hidroxi-pirolidina -1-ilmetil) -2-metoxifenil] 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LV): En una manera similar como para la  
 60 síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo ílico [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxilato y 4- (S) -3-hidroxi-pirolidina -1-ilmetil) -2-metoxi-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (40%). Pf. 205-8 ° C. 1H NMR (d-4 metanol): 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,43 (m , 1H), 6,38 (m, 1H), 5,40 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,33 (m, 4H) , 3,00 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,57 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 509,17 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,71 minutos (método G).

65



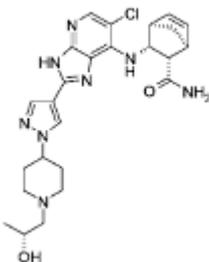
Compuesto LVI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-aliil-2-metoxi-fenil) -6-cloro-3H-imidazo [4,5 -b] piridina-7-ilamino} biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LVI): En una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 4-aliil -2 -metoxibenzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (12%). Pf. 123-6 ° C. 1H NMR (d-cloroformo): 10,83 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,46-6,31 (m, 3H), 6,00 (m, 1H), 5,55 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,28 a 5,12 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,48 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,87 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 449,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,94 minutos (método G).



Compuesto LVII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-piperidinainaa-4-il-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5 b] piridina-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido (Compuesto LVII): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5 -cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y ácido 4- (4-formil-pirazol-1-il) - piperidinainaa-1-carboxilato de ácido ílico éster tert-butílico se hicieron reaccionar de una manera similar como para la síntesis de III. El producto resultante se trató con 20 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano a 40 ° C durante la noche. La solución se concentró y se neutraliza para dar el compuesto del título como un sólido de color canela (64%). Pf. 203-5 ° C. 1H NMR (d-4 metanol): 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,32 (m, 1H) , 4,87 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,90-2,72 (m, 4H), 2,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,57 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 452,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,60 minutos (método G).



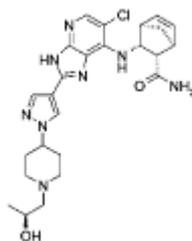
Compuesto LVIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {1- [1 - ((R) -2-hidroxiopropil) piperidinainaa-4-il] - 1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(Compuesto LVIII): (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-[6-Cloro-2-(1-piperidinainaa-4-il -1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico (Compuesto LVII anterior) (100 mg, 0,2 mmol) se combinó con (R) - (-) - óxido de propileno (25,6 mg, 0,442 mmol) y MP-carbonato (140 mg, 0,442 mmol) en metanol (10 ml) y se agitó durante la noche en un tubo sellado. El producto se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido que se purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson) para dar después de la neutralización de extracción de las fracciones y la concentración del compuesto del título como un sólido blanco. 1H NMR (d-cloroformo): 14,01 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,83 (s, 1H) , 6,37 (1, 2H), 6,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,22 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,99 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,66-2,13 (m, 7H) , 2,03 (m, 2H), 1,61 (d, J = 10 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 7 Hz, 3H). MS: 510,9 (M + H). HPLC tiempo de

retención: 1,59 minutos (método G).

5

10



**Compuesto LVIX**

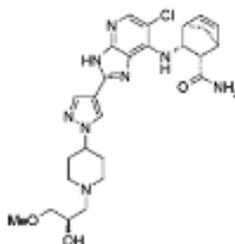
15

20

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {1- [1 - ((S) -2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-il] -1H-pirazol -4-il} -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LVIX): En una manera similar como para la síntesis de LVIII pero empleando (S) - (-) - óxido de propileno, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (60%). <sup>1</sup>H NMR (d-6 DMSO): 12,95 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,51 (m, 3H), 2,22 (m, 5H), 2,01 (m, 4H), 1,34 (m, 3H). MS: 511,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,59 minutos (método G).

25

30



**Compuesto LX**

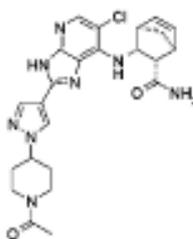
35

40

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {1- [1 - ((R) -2-hidroxi-3-metoxi-propil) -piperidinaina-4 il] -1H-pirazol-4-il} -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LX): de una manera similar como para la síntesis de LVIII pero empleando (R) -2-metoximetil-oxirano, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (40%). <sup>1</sup>H NMR (d-6 DMSO): 12,98 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,37-3,20 (m, 9H), 3,00 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,44-1,92 (m, 8H), 1,36 (m, 1H). MS: 541,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,64 minutos (método G).

45

50



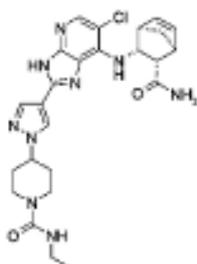
**Compuesto LXI**

55

60

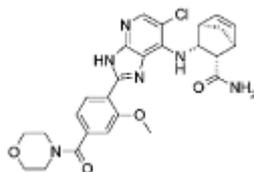
65

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [1- (1-acetil-piperidinaina-4-il) -1H-pirazol-4-il] -6-cloro 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXI): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-Piperidin-4-il -1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxil ic amida de ácido (100 mg, 0,20 mmol) y anhídrido acético (45,1 mg, 0,442 mmol) se combinaron en piridina (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó empleando cromatografía de fase inversa (Gilson) para dar después de la liofilización de las fracciones deseadas un liofilizado blanco - el compuesto del título (100%) <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,81 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,31 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,36-1,98 (m, 8H), 1,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 8 Hz, 1H) MS:.. 494,9 (m + H) tiempo de retención HPLC: 1,88 minutos (método G).



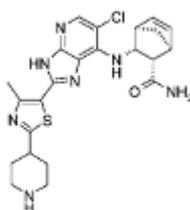
Compuesto LXII

Síntesis de 4- {4- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-ilamino) -6-cloro-3H -imida- zo [4,5- b] piridinaa-2-il] -pirazol-1-il) -piperidinainaa-1-carboxílico etilamida del ácido (Compuesto LXII): de una manera similar como para la síntesis de LXI Compuesto, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-piperidinaina-4-il-1H-pirazol-4-il) - 3H-imidazo [4,5 -b] pyri- cenar-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico se hizo reaccionar con isocianato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un liofilizado blanco (70%). 1H NMR (d- cloroformo): 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,81 (br s, 1H), 5,45 (br s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,67 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 9 Hz, 1H). MS: 524,21 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,96 minutos (método G).



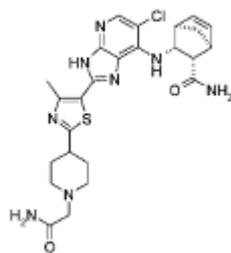
Compuesto LXIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (morfolina-4-carbonil) -fenil] -3H-imidazo [4,5 b] piridina-7- ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXIII): piridina-7-ilamino} -biciclo[2.2.1] hept-5- eno-2- carboxílico (Compuesto LVIII): En una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino- 5-cloro-piridina-4- ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico y 2- metoxi-4- (morfolinaa-4-carbonil-benzaldehído se hicieron reaccionar para producir el compuesto del título (100%). 1H RMN ( cloroformo d-): 10,95 (br s, 1H), 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,48 (br s , 1H), 6,35 (s, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,11 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,94-3,38 (m , 8H), 3,14 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 8 Hz , 1H) MS:.. 522,9 (M + H) tiempo de retención HPLC: 2,08 minutos (método G).



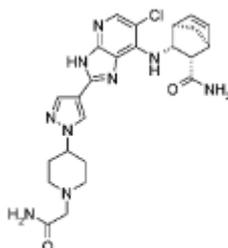
Compuesto LXIV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-metil-2-piperidinaina-4-il-tiazol-5-il) - 3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXIV): En una manera similar como para la síntesis de III, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2- carboxílico y cloruro de 4- se hicieron reaccionar (5-formil-4-metil-tiazol-2-il) éster tert-butílico del ácido piperidinainaa-1-carboxílico para producir 4-{5-[7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6- cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il ]-4- metil-tiazol-2-il} éster tert-butílico del ácido piperidinainaa-1-carboxílico (90%). Este último compuesto (1,83 mmol) se sometió a una reacción con ácido trifluoroacético (20 ml) en diclorometano (80 ml) a 40 ° C durante dieciséis horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson), para dar, después de la neutralización con solución saturada de bicarbonato de sodio y filtración, el compuesto del título como un sólido blanco (28%). 1H RMN (d- 6 DMSO): 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,33 (m 2H), 5,16 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,81-2,57 (m, 9H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (m, 1H) . MS: 483,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,71 minutos (G método).



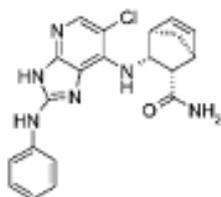
Compuesto LXV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- [2- (1-carbamoilmetil-piperidinaina-4-il) -4-metilij-tiazol-5-il] -6-cloro imidazo 3H- [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXV): (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-[6-Cloro-2-(4-metil-2-piperidinaina-4-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico (Compuesto LXIV anterior) (50 mg, 0,103 mmol), yodoacetamida (19 mg, 0,103 mmol), y carbonato de MP- (31,6 mg, 0,100 mmol) se combinaron en N, N-dimetilformamida (1 ml) y se calentó a 40 ° C durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (Gilson), para dar, después de la liofilización y la neutralización, el compuesto del título como un sólido blanco (71%). <sup>1</sup>H NMR (d-6 DMSO): 9,69 (br s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,08 (m 1H) , 3,60 (m, 2H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,59 (m, 1H) , 2,35-2,18 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,40 (m, 1H). MS: 541,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,66 minutos (método G).



Compuesto LXVI

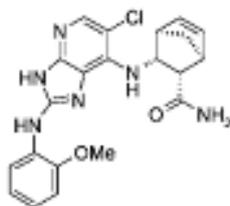
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- [1- (1-carbamoilmetil-piperidinaina-4-il) -1H-pirazol-4-il] -6-cloro-3H-imidazo[4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto LXVI): En una manera similar como para la síntesis de LXIV compuesto, LXVI compuesto se combinó con yodoacetamida para proporcionar el compuesto del título como un liofilizado blanco (80%). <sup>1</sup>H NMR (d-6 DMSO): 13,06 (br s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,76 ( m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,26 (m , 3H), 2,90 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,43-2,15 (m, 6H), 1,37 (m, 1H). MS: 509,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,55 minutos (método G).



Compuesto LXVII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-fenilamino-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXVII): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.0.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol), isotiocianatobenceno (60 hL, 0,5 mmol), y PS-carbodiimida (769 mg, 1,01 mmol) se calentaron durante la noche a 70 ° C en un tubo sellado con tetrahidrofurano (10 ml). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. Los orgánicos se purificaron mediante cromatografía en fase inversa (Gilson), para dar, después de la neutralización y la concentración, el compuesto del título como un sólido amarillo (21%). <sup>1</sup>H NMR (d-4 metanol): 7,73 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,31 (m, 1H) , 4,88 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,30 (m, 2H). MS: 394,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,33 minutos (método G).

5



10

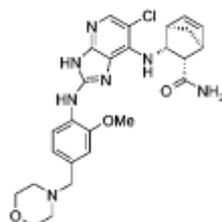
**Compuesto LXVIII**

15

20

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-fenilamino) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo amida del ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXVIII): En una manera similar como para la síntesis de LXVII Compuesto, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2, 3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico se hizo reaccionar con 1-isotiocianatoj-2-metoxibenceno para proporcionar el compuesto del título como un bronceado sólido (17%). <sup>1</sup>H NMR (forma d-cloro-): 8,26 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,46 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,69 (m, 1H). MS: 424,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,42 minutos (método G).

25



30

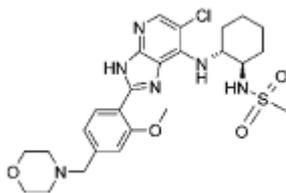
**Compuesto LXIX**

35

40

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-ilmetil-fenilamino) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXIX): En una manera similar como para la síntesis de LXVII Compuesto, (1S, 2S, 3R, 4R) 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-amida de ácido carboxílico se hizo reaccionar con 4- (4-isotiocianato-3- metoxibencil) morfolinaa para dar el compuesto del título como un sólido de color canela (11%). <sup>1</sup>H NMR (d-6 DMSO): 10,0 (br m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,44 (m, 1H). MS: 524,02 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,74 minutos (método G).

45



50

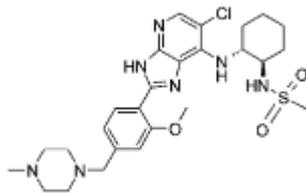
**Compuesto LXX**

55

60

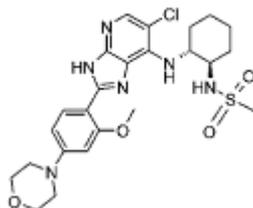
65

Síntesis de N - {(1R, 2R) -2- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] pirid - ine-7-ilamino] ciclohexil} metanosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (LXX Compuesto): En una manera similar como para la síntesis del Compuesto a (X = C1), 4,5-dicloro-3-nitro-piridina 2-ilamina se hizo reaccionar con N - ((1R, 2R) -2-amino clohexil-Cy) metanosulfonamida para dar N - [(1R, 2R) -2- (2-amino-5-cloro-3-nitro piridina-4-ilamino) ciclohexil] metanosulfonamida (72%) que se sometió a hidrogenación con hierro en ácido acético en una manera similar como para el Compuesto B para dar N - [(1R, 2R) -2- ( 2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) ciclohexil] metanosulfonamida (66%). Este último material se hizo reaccionar con 2-metoxi-4-morfolina-4-ilmetil-benzaldehído en una manera similar como para la síntesis del compuesto III para dar el compuesto del título como un liofilizado amarillo (70%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,39 (br s, 1H), 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,12-3,81 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,01-1,60 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,25 (m, 1H). MS: 549,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,85 minutos (método G).



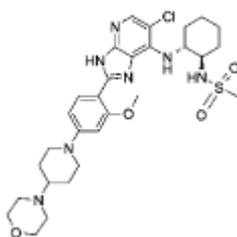
Compuesto LXXI

Síntesis de N - ((1R, 2R) -2- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) -fenil] -3H-imidazo [4 , 5- b] piridina-7-ilamino} ciclohexil) metanosulfonamida, trifluoroacético sal (Compuesto LXXI): En una manera similar como para la síntesis de LXX Compuesto, N - [(1R, 2R) -2- (2 , 3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) ciclohexil] - metanosulfonamidase hizo reaccionar con 2-metoxi-4- (4-metilj-piperazina-1-ilmetil) benzaldehído para dar el compuesto del título como un liofilizado de color amarillo pálido (50%). 1H NMR (d-cloroformo): 13,53 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,47 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61-3,28 (m, 10H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (m, 1H). MS: 562,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,76 minutos (método G).



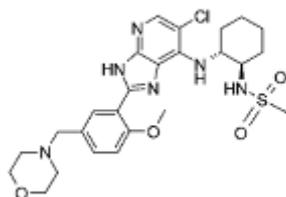
Compuesto LXXII

Síntesis de N - ((1R, 2R) -2- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino-ciclohexil] metanosulfonamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto LXXII): En una manera similar como para la síntesis de LXXI Compuesto, N - [(1R, 2R) -2- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) ciclohexil] metanosulfonamida se hizo reaccionar con 2-metoxi-4-il-benzaldehído para dar el compuesto del título como un liofilizado amarillo mostaza (60%). 1H NMR (d-cloroformo): 13,26 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,97-1,64 (m, 4H), 1,55-1,25 (m, 3H). MS: 535,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 2,57 minutos (método G).



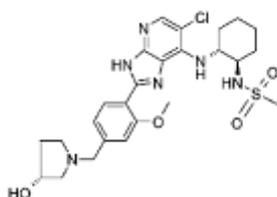
Compuesto LXXIII

Síntesis de N - ((1R, 2R) -2 (6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) -fenil] 3H- imidazo [4,5- b] piridina-7-ilamino} ciclohexil) -metanosulfoneamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto LXXIII): En una manera similar como para la síntesis de LXXII Compuesto, N - [(1R, 2R) -2 - (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) ciclohexil] metanosulfonamida se hizo reaccionar con 2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) - benzaldehído para dar el compuesto del título como un liofilizado de color canela (50%) 1H NMR (d-cloroformo):. 13,09 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,16-3,90 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,46-1,68 (m, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 2H) MS.: 618,1 (m + H) tiempo de retención HPLC.: 1,98 minutos (método G).



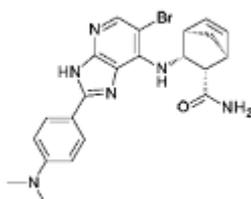
Compuesto LXXIV

**[0193] Síntesis de N - ((1R, 2R) -2- [6-cloro-2- (2-metoxi-5-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] pirid - in-7-ilamino] ciclohexil) metanosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (Compuesto LXXIV):** En una manera similar como para la síntesis del Compuesto LXXII, N - [(1R, 2R) -2- (2,3-diamino -5-cloro-piridina-4-ilamino) ciclohexil] - metanosulfonamida se hizo reaccionar con 2-metoxi-5-morfolina-4-ilmetil-benzaldehído para dar el compuesto del título como un amarillo liofilización tarde (70%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,50 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,02-1,40 (m, 7H), 3,00 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). MS: 549,0 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,86 minutos (método G).



Compuesto LXXV

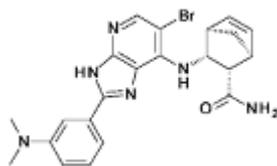
**Síntesis de N - ((1R, 2R) -2- {6-cloro-2- [4 - ((R) -3-hidroxi-pirolidina -1-ilmetil) -2-metoxi-fenil] -3H -imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} ciclohexil) metanosulfonamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto LXXV):** En una manera similar como para la síntesis de LXXII Compuesto, N - [(1R, 2R) -2- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) - ciclohexil] metanosulfonamida se hizo reaccionar con 4 - ((R) -3-hidroxi-pirolidina -1-ilmetil) -2 metoxi-benzaldehído con AF vadear el compuesto del título como un liofilizado de color amarillo (30%). <sup>1</sup>H NMR (d-cloroformo): 13,27 (br s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,32-2,13 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (m, 1H). MS: 548,9 (M + H). HPLC tiempo de retención: 1,84 minutos (método G).



Compuesto LXXVI

**Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXVI):** (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5- bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico, amida del ácido (1.30mg, 0,386 mmol), 4- (dimetilamino) benzaldehído (63.3mg, 0,424 mmol) y acetato de amonio (59.4mg, 0,771 mmol) se calentaron en etanol (5 ml) a 70 ° C durante 18 horas. El producto deseado precipita de la mezcla de reacción. La mezcla se diluyó con éter etílico (5 ml) y se filtró. El sólido restante se secó a alto vacío para dar 85 mg (47%) del compuesto del título. pf: 264-265 ° C, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,73 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,89 (br s, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 467, 469 (M + H), HPLC: 2,43 min (método G).

5

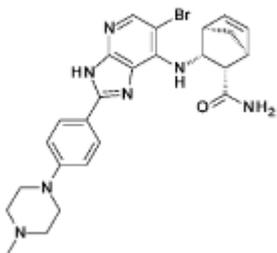


Compuesto LXXVII

10 Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXVII) de una forma similar al compuesto LXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5 se hicieron reaccionar bromo-piridina-4-ilamino) bicyclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (1,30 mg, 0,386 mmol) y 3- (dimetilamino benzaldehído) para producir 105 mg (58% ) del compuesto del título. pf: 220-221 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,02 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,87 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 467, 469 (M + H), HPLC: 2,13 min (método G).

20

25

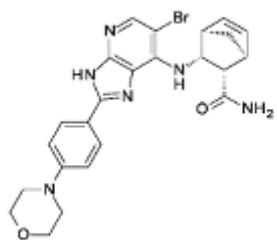


Compuesto LXXVIII

35 Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) - {6-Bromo-2- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil-3H-imidazo [4,5-b] piridina -7-ilamino} bicyclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXVIII) de una forma similar al compuesto LXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) bicyclo [2.2.1] hept-5 eno 2-carboxílico-amida de ácido (40,0 mg, 0,118 mmol) y 4- (4-metil- piperazina-1-il) - benzaldehído (26,6 mg, 0,130 mmol) se hicieron reaccionar para producir 30 mg (49%) del compuesto del título. pf: 215-218 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (br s, 2H), 5,27 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,88 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,23 (s, 4H). MS: 522, 524 (M + H), HPLC: 1,86 min (método G).

40

45

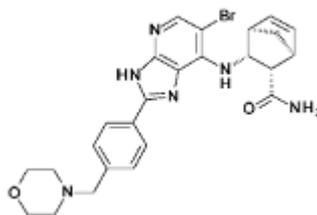


Compuesto LXXIX

55 Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] -bicyclo [2.2.1] hept-5-carboxílico-2-eno amida de ácido (Compuesto LXXIX): de una manera similar al compuesto LXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2, 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido bicyclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(40,0 mg, 0,118 mmol) y 4-morfolina-4-il-benzaldehído ( 24,9 mg, 0,130 mmol) se hicieron reaccionar para producir 45 mg (75%) del compuesto del título. pf: 283-284 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,97 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,33 (bs, 1H), 5,27 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,77 (br s, 4H), 2,88 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,26 (br s, 4H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 509, 511 (M + H), HPLC: 2,31 min (método G).

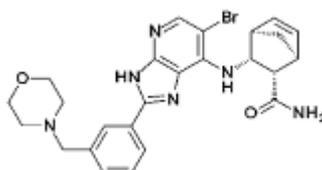
60

65



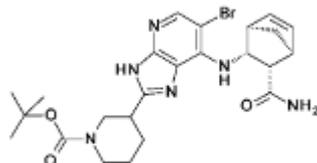
Compuesto LXXX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilaminol-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXX): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5 eno 2-carboxílico-amida de ácido (40,0 mg, 0,118 mmol), 4-morfolina-4-ilmetilbenzaldehído (26,7 mg, 0,130 mmol) y acetato de amonio (59,4mg, 0,771 mmol) se calentaron en etanol (5 ml) a 70 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa (Gilson), para dar, después de la neutralización con solución de bicarbonato de sodio saturado y la filtración, el compuesto del título 35 mg (57%). pf: 217-219 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,23 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,59 (br s, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,39 (br s, 4H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 523, 525 (M + H), HPLC: 1,82 min (método G).



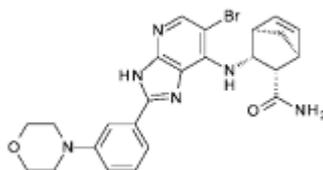
Compuesto LXXXI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilaminol-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXI) de una forma similar al compuesto LXXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3 diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(40,0 mg, 0,118 mmol) y 3-morfolina-4-ilmetil-benzaldehído (26,7 mg, 0,130 mmol) se hicieron reaccionar para producir 35 mg (57%) del compuesto del título. pf: 184-185 ° C, 1H RMN (300 MHz, CDCl3): 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,40 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,14 (br s, 1H), 6,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,74 (br s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,94 (s, 1H), 2,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,70 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 523, 525 (M + H), HPLC: 1,84 min (método G).



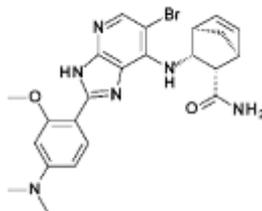
Compuesto LXXXII

Síntesis de 3- [6-Bromo-7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoiil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino ) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-2-il] -piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo (LXXXII Compuesto): de una manera similar al compuesto LXXX, (1S, 2S, 3R, 4R) 3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5 eno 2-carboxílico-amida de ácido (40,0 mg, 0,118 mmol) y 3-formil- éster tert-butílico piperidinainaa-1-carboxílico (27,7 mg, 0,130 mmol) se hicieron reaccionar para producir 36 mg (57%) del compuesto del título. pf: 172-177 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,64 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,16 (br s, 1H). MS: 531, 533 (M + H), HPLC: 2,70 min (método G).



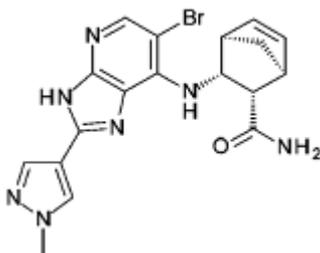
Compuesto LXXXIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXIII) de una forma similar al compuesto LXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3 diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico-(40,0 mg, 0,118 mmol) y 3-morfolina-4-il-benzaldehído (24,9 mg, 0,130 mmol) se hicieron reaccionar para producir 54 mg (90%) del compuesto del título. pf: 232-234 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,31 (br s, 1H), 5,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 509, 511 (M + H), HPLC: 2,43 min (método G).



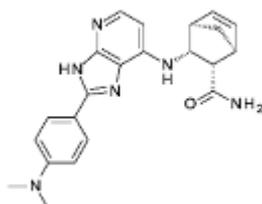
Compuesto LXXXIV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2--6-Bromo (-2-metoxi-fenil 4-dimetilamino) -3H-imidazo [4,5-b] piridina -7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXIV) de una forma similar al compuesto LXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2 , 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (40,0 mg, 0,118 mmol) y benzaldehído 4-dimetilamino-2-metoxi- se hicieron reaccionar (23,3 mg, 0,130 mmol) para producir 25 mg (43%) del compuesto del título. pf: 218-220 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,00 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,43 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 5,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,37 (d, J = 8 Hz, 1H ). MS: 497, 499 (M + H), HPLC: 2,65 min (método G).



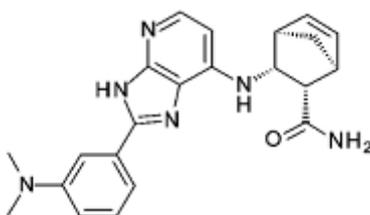
Compuesto LXXXV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b ] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXV) de una forma similar al compuesto LXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (40,0 mg, 0,118 mmol) y 1-metil-1H -pirazol-4-carbaldehído (14,3 mg, 0,130 mmol) se hicieron reaccionar para producir 23 mg (45%) del compuesto del título. pf: 255-258 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 11,99 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,30 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 428, 430 (M + H), HPLC: 1,94 min (método G).



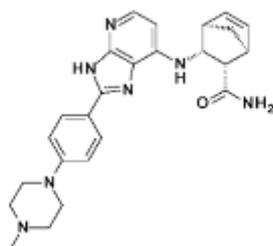
Compuesto LXXXVI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino-biciclo[2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXVI) de una forma similar al compuesto LXXXVI, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol) y 4- (benzaldehído dimetilamino (31,6 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar para producir 25 mg (33%) del compuesto del título. pf: 245-251 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,73 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,89 (br s, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 389 (M + H), HPLC: 1,97 min (método G).



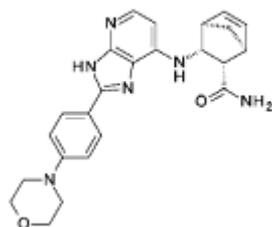
Compuesto LXXXVII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXVII): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (sin 2,3-diamino-piridina-4-il ami-) - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,0 mg, 0,193 mmol) y 3-dimetilamino-benzaldehído (31,6 mg, 0,212 mmol) se combinaron con acetato de amonio (29,7mg, 0,386 mmol) y se calentó en etanol (2,5 ml) a 70 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se neutralizaron con solución de bicarbonato y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 se filtró y se concentró. Este residuo se trituro en éter etílico y se filtra para dar 28 mg (37%) del compuesto del título. pf: 200-204 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,02 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,87 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). HPLC: 1,63 min (Método G), MS: 389 (M + H).



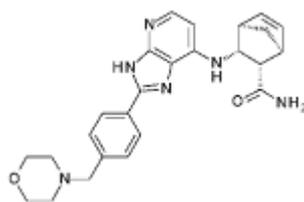
Compuesto LXXXVIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] cyclo -bi [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXVIII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,0 mg, 0,193 mmol) y 4- (4-metil-piperazina 1-il) - benzaldehído (43,3 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar para producir 16 mg (19%) del compuesto del título. pf: 220-222 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-db): 12,81 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,88 (br s, 1H), 3,32 (S, 6H), 2,88 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,45 (br s, 4H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 444 (M + H), HPLC: 1,57 min (método G).



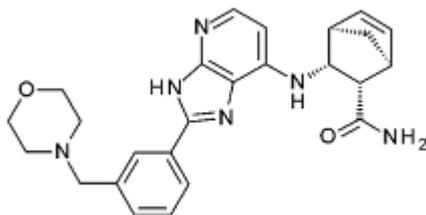
Compuesto LXXXIX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto LXXXIX) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino- se hicieron reaccionar piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,0 mg, 0,193 mmol) y 4-morfolina-4-il-benzaldehído (36,9 mg, 0,193 mmol) para producir 24 mg (29%) del compuesto del título. pf: 240-244 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,83 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,88 (br s, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 431 (M + H), HPLC: 1,99 min (Método G).



Compuesto XC

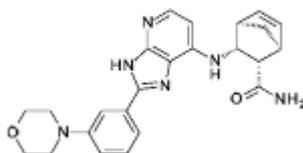
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XC) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) biciclo amida [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol) y 4-mor- pholin-4- ilmetil-benzaldehído (43,5 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar para producir 27 mg (32%) del compuesto del título. pf: 240-244 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,06 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,59 (br s, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,38 (s, 4H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 445 (M + H), HPLC: 1,51 min (Método G).



Compuesto XCI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (3-morfolina-4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XCI) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) biciclo amida [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol) y 3-mor- pholin-4- ilmetil-benzaldehído (43,5 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar para producir 29 mg (34%) del compuesto del título. pf: 240-244 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) 13,09 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,60 (br s, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 445 (M + H), HPLC: 1,54 min (Método G).

5

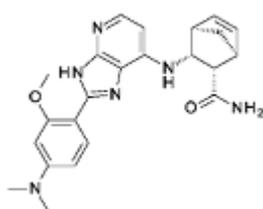


Compuesto XCII

10 Síntesis de 3-[7-((1R, 2R, 3S, 4S)-3-carbamoyl-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-2-il] piperidinina-1-carboxilato de tert-butilo (XCII Compuesto): de una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-diamino-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol) y 3-morfolina-4-ilmetil-benzaldehído (45,2 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar a producir 29 mg (34%) del compuesto del título. pf: 222-225 ° C, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 431 (M + H), HPLC: 1,94 min (Método G).

20

25



Compuesto XCIII

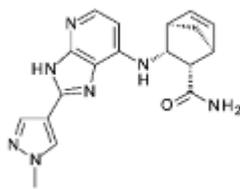
30

35

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XCIII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-diamino- se hicieron reaccionar piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,0 mg, 0,193 mmol) y 4-dimetilamino-2-metoxi-benzaldehído (38,0 mg, 0,212 mmol) para producir 20 mg (29%) del compuesto del título. pf: 185-190 ° C, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,78 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,32 (br s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,86 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 419 (M + H), HPLC: 2,09 min (Método G).

40

45



Compuesto XCIV

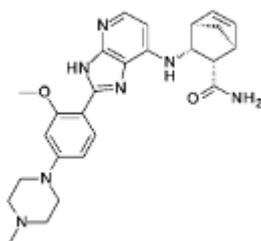
50

55

(1S,2S,3R,4R)-3-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico De manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-Diamino-piridina-4-ilamino) cyclo-bi- [2.2.1] hept-5 amida de ácido-eno 2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (23,4 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar para producir 19 mg (28%) del compuesto del título. pf: 236-238 ° C, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (m, 2H), 3,92 (s, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,41 (s, 1H), 1,09 (s, 1H). MS: 350 (M + H), HPLC: 1,60 min (Método G).

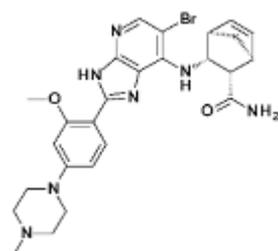
60

65



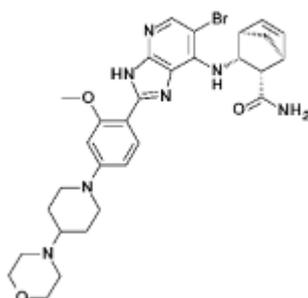
Compuesto XCV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5 b] piridina-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XCV) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol) y 2-metoxi-4- (4-metil- piperazina-l-il) benzaldehído (49,7 mg, 0,212 mmol) se hicieron reaccionar para producir 19 mg (21%) del compuesto del título. pf: 185-195 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 11,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,86 (s, 1H ), 2,75 (s, 1H), 2,24 (s, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,24 (s, 1H). MS: 474 (M + H), HPLC: 1,59 min (Método G).



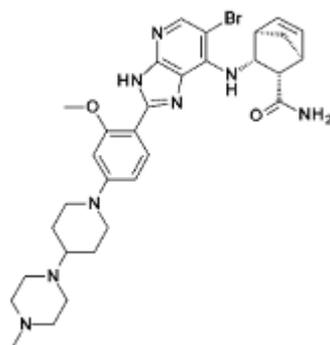
Compuesto XCVI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-carboxílico-2-eno amida de ácido (XCVI Compuesto): de una manera similar a Componente LXXXVII libra, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,148 mmol) y 2-metoxi- 4- (4-metil-piperazina-1-il) benzaldehído (38,1 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 15 mg (18%) del compuesto del título. pf: 185-195 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-db): 12,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (s, 4H), 1,38 (s, 1H), 1,24 (s, 1H). MS: 554 (M + H), HPLC: 1,88 min (Método G).

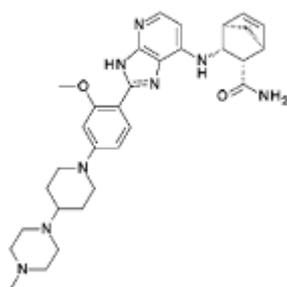


Compuesto XCVII

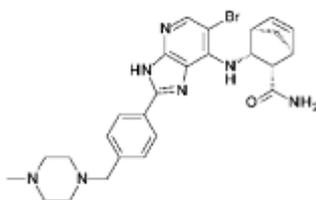
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XCVII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, ( 1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,0 mg, 0,148 mmol) y (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) benzaldehído (49,5 mg, 0,163 mmol) 4- 2-metoxi-se hicieron reaccionar para producir 29 mg (32%) del compuesto del título. pf: 185-195 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,35 (S, 1H), 5,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,58 (br s, 4H), 2,87-2,74 (m, 4H), 2,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,48 (q, J = 8 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,06 (t, J = 8 Hz, 1H). MS: 622 (M + H), HPLC: 1,96 min (Método G).

**Compuesto XCVIII**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2- {2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -piperidinaina-1 il-fenil] - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XCVIII) de una forma similar a la Compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,148 mmol) y se hicieron reaccionar 2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -piperidinaina-1-il] -benzaldehydebenzalde- Hyde (51,6 mg, 0,163 mmol) para producir 49 mg (52 %) del compuesto del título. pf: 185-195 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,87-2,74 (m, 4H), 2,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,84 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,48 (q, J = 12 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 8 Hz, 1H). MS: 637 (M + H), HPLC: 1,85 min (Método G).

**Compuesto XCIX**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2- {2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -piperidinaina-1-il] -fenil } -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto XCIX): de una manera similar a Componente LXXXVII libra , (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,0 mg, 0,193 mmol ) y 2-metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1 il) -piperidinaina-1-il] benzaldehído (se hicieron reaccionar 67,3 mg, 0,212 mmol) para producir 19 mg (20%) de la compuesto del título. pf: 185-195 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,84 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,37 (d, J = 5 Hz, 1H) , 6,32 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,87-2,74 (m, 4H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,33 (m, 4H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,50 (q, J = 12 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 8 Hz , 1H). MS: 557 (M + H), HPLC: 1,58 min (Método G).

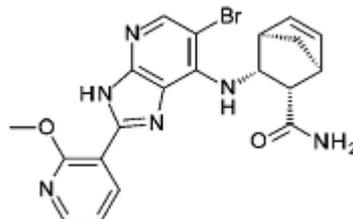
**Compuesto C**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) - {6-Bromo-2- [4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto C) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2 , 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 4- (4-metil-piperazina 1-ilmetil) benzaldehído (35,5 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 44 mg (55%) del compuesto del título. pf: 208-209 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,27 (s, 1H), 8,09

(d, J = 8 Hz, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,23 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 536, 538 (M + H), HPLC: 1,72 min (Método G).

5

10



15

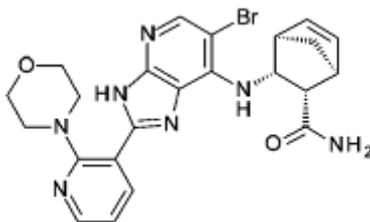
Compuesto CI

20

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-metoxi-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CI): de una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2, 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 2-metoxi-piridina-3-carbaldehído ( 22,3 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 43 mg (64%) del compuesto del título. punto de fusión: 201 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,64 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,23 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 455, 457 (M + H), HPLC: 2,39 min (Método G).

25

30



35

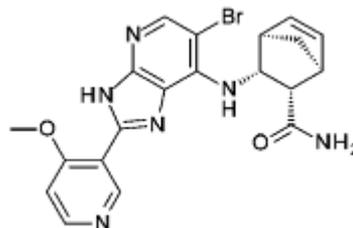
Compuesto CII

40

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-morfolina-4-il-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 2-morfolina-4- il-piridina-3-carbaldehído (31,2 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 32 mg (42%) del compuesto del título. punto de fusión: 150 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,95 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,21 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,29 (s, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 510, 512 (M + H), HPLC: 2,02 min (Método G).

45

50



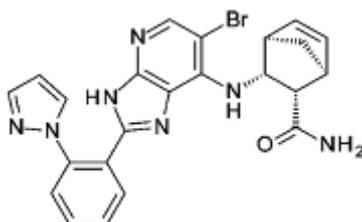
55

Compuesto CIII

60

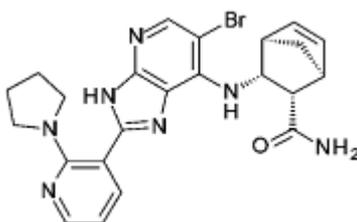
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-metoxi-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] - biciclo[amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CIII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2, 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 4-metoxi-piridina-3-carbaldehído ( 22,3 mg, 0,163) se hicieron reaccionar para producir 29 mg (43%) del compuesto del título. punto de fusión: 160 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,69 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,38 (q, J = 8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 8 Hz, 1H). MS: 455, 457 (M + H), HPLC: 1,64 min (Método G).

65



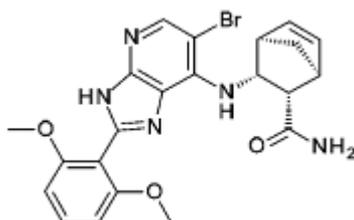
Compuesto CIV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-pirazol-1-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CIV) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2, 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50 mg, 0,148 mmol) y 2-pirazol-1-il-benzaldehído ( 28 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 33 mg (45%) del compuesto del título. punto de fusión: 120 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,88 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,87 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 490, 492 (M + H), HPLC: 2,28 min (Método G).



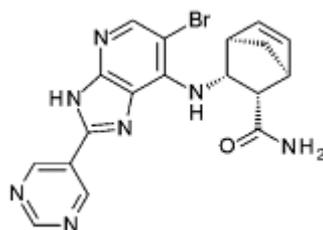
Compuesto CV

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-pirolidina -1-il-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CV) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 2-pirolidina -1- il-piridinaa 3-carbaldehído (28,6 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 24 mg (34%) del compuesto del título. punto de fusión: 190 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,02 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,14 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 8 Hz, 1H). MS: 494, 496 (M + H), HPLC: 3,19 min (Método G).



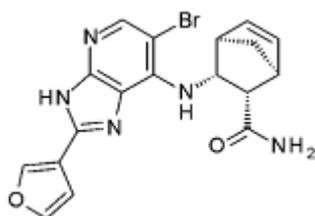
Compuesto CVI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2,6-dimetoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CVI) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 2,6-dimetoxi-benzaldehído (27 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 49 mg (68%) del compuesto del título. pf: 194-197 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,6 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,23 (br s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 5,14 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 2,84 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 484, 486 (M + H), HPLC: 2,33 min (Método G)



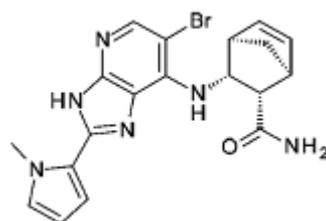
Compuesto CVII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2-pirimidin-5-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CVII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5- se hicieron reaccionar biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y pirimidina-5-carbaldehído (17,6 mg, 0,163 mmol) para producir - bromo-piridina-4-ilamino) 9,0 mg (14%) del compuesto del título. punto de fusión: > 300 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,7 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,3 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 9 Hz, 1H). MS: 426, 428 (M + H), HPLC: 1,91 min (Método G).



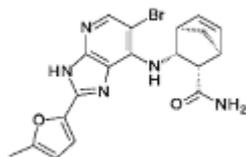
Compuesto CVIII

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2-furano-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.0.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CVIII): de una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo- piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 3-furaldehído (15,6 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 33 mg (54 %) del compuesto del título. pf: 231-232 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,1 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 5,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 414-416 (M + H), HPLC: 2,27 min (Método G)

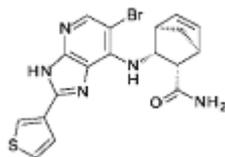


Compuesto CIX

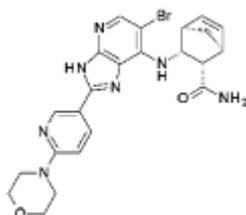
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1-metil-1H-pirrol-2-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CIX) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 1-metil-1H-pirrol 2-carbaldehído (17,7 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 38 mg (60%) del compuesto del título. pf: 293-295 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 12,89 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (br s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 427, 429 (M + H), HPLC: 2,40 (método G).

**Compuesto CX**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (5-metil-furano-2-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] -biciclo[amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CX) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2, 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 5-metil-2-furancarboxaldehído (17.9 mg , 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 19 mg (30%) del compuesto del título. pf: 200-201 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 428, 430 (M + H), HPLC: 2,39 (método G).

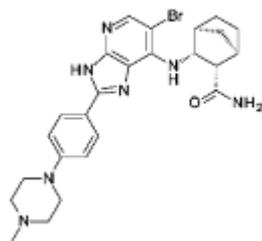
**Compuesto CXI**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Bromo-2-tiofen-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXI) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5- se hicieron reaccionar biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 3-tiofenocarboxaldehído (18,2 mg, 0,163 mmol) para producir 17 mg - bromo-piridina-4-ilamino) (27%) del compuesto del título. pf: 238-241 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,40 (br s, 1H), 6,35 (br s, 1H), 5,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,29 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 430, 432 (M + H), HPLC: 2,44 min (Método G).

**Compuesto CXII**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (6-morfolina-4-il-piridina-3-il) -3H-imidazo [4,5-b ] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept-5-eno amida de ácido 2-carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 6-morfolina-4 il-piridinaa 3-carbaldehído (31,2 mg, 0,163 mmol) se hicieron reaccionar para producir 56 mg (74%) del compuesto del título. pf: 288-290 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,72 (br s, 4H), 3,57 (br s, 4H), 3,29 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 510, 512 (M + H), HPLC: 1,96 min (Método G).

5



10

**Compuesto CXIII**

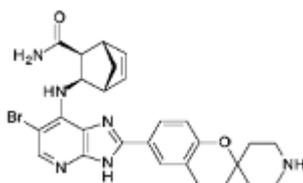
15

20

Síntesis de (1R, 2S, 3R, 4S) - (6-Bromo-2- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil-3H-imidazo [4,5 b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] heptano-2-carboxílico (Compuesto CXIII): El compuesto LXXVIII (50,0 mg, 0,0957 mmol) se hidrogenó en un agitador Paar a 20 psi H<sub>2</sub> para 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de metanol y se filtró a través de una jeringa antes de la cromatografía Gilson. Las fracciones deseadas se basan libre con el bicarbonato y se extrajo con DCM. Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentraron. Este residuo se aisló como un 34 mg (68%) de sólido por trituraciones con éter. pf: 256-258 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,99 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,31 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,10 (m, 1H). MS: 524, 526 (M + H), HPLC: 1,87 min (Método G).

25

30

**Compuesto CXIV**

35

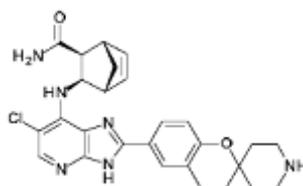
40

45

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - [(6-bromo-2-espiro [cromano-2,4'-piperidinainaa] -6-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-il) amino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXIV) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- ( 2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50 mg, 0,148 mmol) y N-tert-butoxicarbonil-6- se hicieron reaccionar 3,4-carboxi-dihidroespiro [2H-1-benzopiran-2,4'-piperidinainaa] (75,4 mg, 0,228 mmol). La reacción bruta se concentró, a continuación, tomado en HCl 4 N / dioxano y se calentó a 50 ° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre Gilson HPLC 0-45% de CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O. Las fracciones deseadas se liofilizaron para producir 65 mg (47%) del compuesto del título como la sal de TFA. pf: liofilizado, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,19 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,96 -1,85 (m, 4H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 551 (M + H), HPLC: 1,94 min (Método G).

50

55

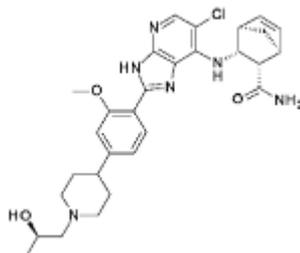
**Compuesto CXV**

60

65

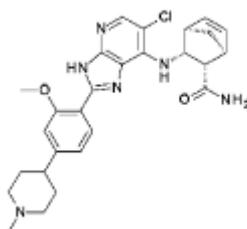
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - [(6-cloro-2-espiro [cromano-2,4'-piperidinainaa] -6-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-il) amino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXV) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- ( 2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50 mg, 0,148 mmol) y N-tert-butoxicarbonil-6- se hicieron reaccionar 3,4-carboxi-dihidroespiro [2H-1-benzopiran-2,4'-piperidinainaa] (75,4 mg, 0,228 mmol). La reacción bruta se concentró, después se recogió en HCl 4 N / dioxano y se calentó a 50 ° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre Gilson HPLC 0-45% de CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O. Las fracciones deseadas se neutralizaron con HCl conc. el bicarbonato. Intento de extracción en DCM y EtOAc fracasó, pero se formó un sólido en el embudo de decantación y se filtró. Este sólido se 7 mg (6%) del compuesto del título. punto de fusión:> 250 ° C, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,12 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,15 (t, J = 8

Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS: 505 (M + H), HPLC: 1,96 min (Método G).



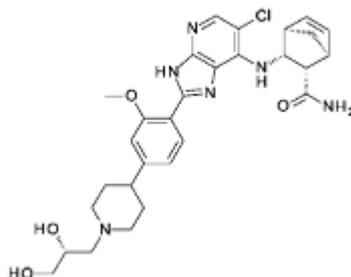
### Compuesto CXVI

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 - ((R) -2-hidroxi-propil) piperidinaina-4- il] -2-metoxi-fenil} 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXVI): En una de manera similar al Compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2- amida de ácido carboxílico (50 mg, 0,148 mmol) y 4- [1 - ((R) -2-hidroxi-propil) piperidinaina-4-il] -2-metoxi-benzaldehído (80 mg, 0,288 mmol) se reaccionado para producir 17 mg (12%) del compuesto del título. punto de fusión: > 120 ° C, 1H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,70 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,39-6,35 (m, 3H), 5,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,46 -2,22 (m, 5H). MS: 551 (M + H), HPLC: 1,89 min (Método G).



### Compuesto CXVII

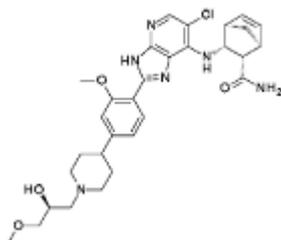
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (1-metil-piperidinaina-4-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-carboxílico-2-eno amida de ácido (Compuesto CXVII): de una manera similar a Componente LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (125 mg, 0,427 mmol) y 2-metoxi-4- (1-metil-piperidinaina-4-il) benzaldehído (109,5 mg, 0,469 mmol) se hicieron reaccionar para producir 106 mg (49%) del compuesto del título. pf: 232-235 ° C, 1H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,67 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 3,03 (d, J = 10 Hz, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,27 (s, 2H). MS: 507 (M + H), HPLC: 1,86 min (Método G)



### Compuesto CXVIII

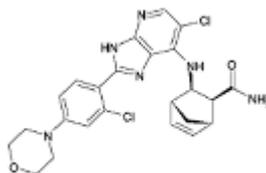
Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 - ((R) -2,3-dihidroxi-propil) piperidinaina-4-il] -2-metoxi-fenil} - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXVIII): De un modo similar en el Compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-

carboxílico amida de ácido (63,4 mg, 0,216 mmol) y 4- [1 - ((R) -2,3-dihidroxi-propil) - piperidinaina-4-il] -2-metoxi-Hyde benzalde- (69,6 mg, 0,469 mmol) se hicieron reaccionar para producir 12 mg (10%) del compuesto del título. pf: 209-211 ° C, 1H RMN (300 MHz, CDCl3): 10,67 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,39-6,35 (m, 3H), 5,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,46-2,22 (m, 5H). MS: 567 (M + H), HPLC: 1,83 min (Método G).



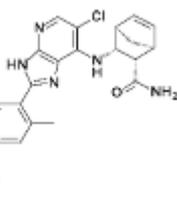
Compuesto CXIX

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 - ((S) -2-hidroxi-3-metoxi-propil) piperidinaina-4- il] -2-metoxi-fenil} -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXIX): En una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 amida de ácido carboxílico (109 mg, 0,373 mmol) y 4- [1 - ((S) -2-hidroxi-3-metoxi-propil) -piperidinaina-4-il] -2-metoxi-benzaldehído (126 mg, 0,410 mmol) se hicieron reaccionar para producir 102 mg (47%) del compuesto del título. pf: 189-191 ° C, 1H RMN (300 MHz, CDCl3): 10,67 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,39-6,35 (m, 3H), 5,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,46-2,22 (m, 5H). MS: 581 (M + H), HPLC: 1,90 min (Método G).



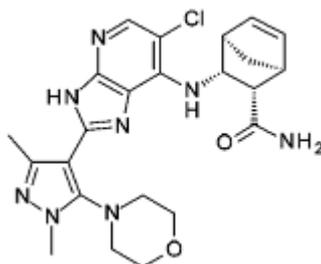
Compuesto CXX

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidaazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXX) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), 2-cloro-4-morfolina-4-il-benzaldehído (42,2 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron reaccionar para producir 46,98 mg (45%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,89 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,27 (s, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz). MS = 499 (M + H), HPLC: 2,47 min. (G Método).



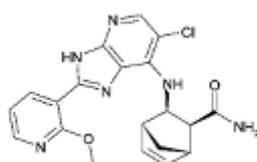
Compuesto CXXI

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metil-4-morfolina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXI) De una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-Diamino-5 -cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), 2-metil-4-morfolina-4-il-benzaldehído (38,4 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron reaccionar para producir 28,37 mg (35%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,83 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz). MS = 479 (M + H), HPLC: 2,42 min. (G Método)



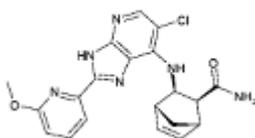
Compuesto CXXII

15 (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Chloro-2-(1,3-dimetil-5-morfolina-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]  
biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXII) De una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R,  
 4R) -3- (2,3- diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,00 mg,  
 0,1702 mmol), 1,3-dimetil-5-morfolina-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído (39,2 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio  
 (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron reaccionar para producir 28,80 mg (35%) del compuesto del título. (300 MHz,  
 20 DMSO-d6) 12,67 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15 Hz, 2H),  
 5,28 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 3,65 (m, 7H), 3,04 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,57 (d, J = 9 Hz,  
 1H), 2,27 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,40 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 483 (M + H), HPLC: 1,99 min. (método G)



Compuesto CXXIII

35 (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(2-metoxi-piridina-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-  
eno-2-carboxílico (Compuesto CXXIII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3  
 diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,00 mg, 0,1702 mmol),  
 2-metoxi-piridina-3-carbaldehído (25,7 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron  
 reaccionar para producir 8,5 mg (12%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,61 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,5  
 40 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,38 (d, J = 19 Hz, 2H), 5,17 (t, J = 17 Hz, J = 9 Hz,  
 1H), 4,05 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 9 Hz, 1H). MS  
 = 411 (M + H), HPLC: 2,33 min. (G Método)

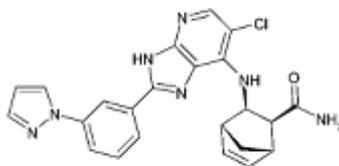


Compuesto CXXIV

50 (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(6-metoxi-piridina-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-  
eno-2-carboxílico (Compuesto CXXIV) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3  
 diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(50,00 mg, 0,1702 mmol),  
 6-metoxi-piridina-2-carbaldehído (25,7 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron  
 reaccionar para producir 11,03 mg (19%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H),  
 7,89 (t, J = 15 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H),  
 6,37 (s, 1H), 5,17 (t, J = 17 Hz, J = 9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d,  
 60 J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 411 (M + H), HPLC: 2,53 min. (método G)

65

5

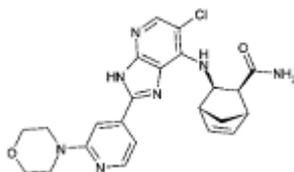


10

**Compuesto CXXV**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Chloro-2-(3-pirazol-1-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXV): (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) -biciclo[2.2. 1] amida hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), 3-pirazol-1-il-benzaldehído (32,2 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se combinaron en etanol (2,21 ml, 37,8 mmol) en un tubo de reacción y se calentó a 80 ° C durante la noche. Al enfriar, se formó un precipitado. La reacción se diluyó con 3 ml de éter etílico y se enfrió en un baño de hielo / agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter frío y se secó bajo hi-vacío. Producto es un sólido blanco. Rendimiento: 41,35 mg (54%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,39 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,67 (t, J = 16 Hz, 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,15 (t, J = 17 Hz, J = 9 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 17 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 446 (M + H), HPLC: 2,51 min. (método G)

25



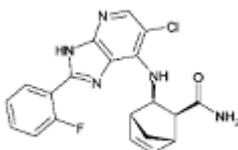
30

**Compuesto CXXVI**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Chloro-2-(2-morfolina-4-il -piridina-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXVI): En un compuesto de manera similar a CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5 -cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), 2-morfolina-4-il-piridina-4-carbaldehído (36,0 mg, 0,187 mmol) y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron reaccionar para dar 36,32 mg (46%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,38 (s, 1H). MS = 466 (M + H), HPLC: 1,76 min. (método G)

40

45



50

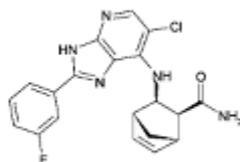
**Compuesto CXXVII**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Chloro-2-(2-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico (Compuesto CXXVII): En un compuesto de manera similar a CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino 5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), benzaldehído, 2-fluoro- (23,2 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron reaccionar a dió 27,56 mg (42%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,38 (s, 1H). MS = 466 (M + H), HPLC: 1,76 min. (método G)

55

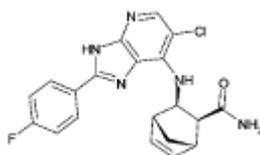
60

65



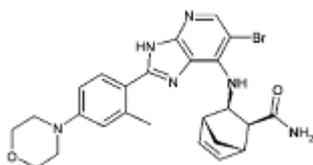
Compuesto CXXVIII

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2 carboxílico (compuesto CXXVIII): En un compuesto de manera similar a CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino 5-cloro-piridina -4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO (23,2 mg, 0,187 mmol) y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol ) se hicieron reaccionar para dar 37,94 mg (56%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,40 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,39 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,38 (s, 1H). MS = 398 (M + H), HPLC: 2,55 min. (método G)



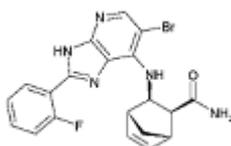
Compuesto CXXIX

(1S, 2S, 3R, 4R) -3-f6-cloro-2- (4-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2 carboxílico (compuesto CXXIX): En un compuesto de manera similar a CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino 5-cloro-piridina -4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (50,00 mg, 0,1702 mmol), 4-Fluorobenzaldehído (23,2 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg , 0,340 mmol) se hicieron reaccionar para dar 20,09 mg (30%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13,31 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,40 (m, 2H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 398 (M + H), HPLC: 2,54 min. (método G)



Compuesto CXXX

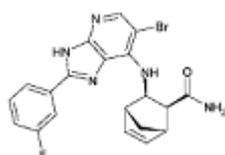
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-metil-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina 7-ilamino-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXX) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2 , 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100,00 mg, 0,29568 mmol), 2-metil-4-morfolina-4 il-benzaldehído (66,8 mg, 0,325 mmol), y acetato de amonio (45,6 mg, 0,591 mmol) se hicieron reaccionar para dar 48,7 mg (32%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,30 (t, J = 17 Hz, 8.Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H) 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 525 (M + H), HPLC: 2,43 min. (método G)



Compuesto CXXXI

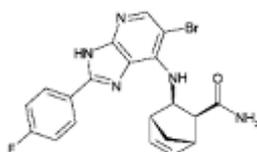
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.0.1] hept-5-eno-2 carboxílico (Compuesto CXXXI) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5

bromo- piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(100,00 mg, 0,29568 mmol), Benzaldehído, 2-fluoro- (40,4 mg, 0,325 mmol), y de amonio de etilo (45,6 mg, 0,591 mmol) se hicieron reaccionar para dar 41,4 mg (32%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,05 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,35 (d, J = 11 Hz, 2H), 5,21 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,60 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 9 Hz, 1H). MS = 444 (M + H), HPLC: 2,42 min. (método G)



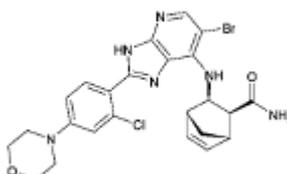
Compuesto CXXXII

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico (Compuesto CXXXII) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100,00 mg, 0,29568 mmol), 3-FC6H4CHO (40,4 mg, 0,325 mmol) y acetato de amonio (45,6 mg, 0,591 mmol) se hicieron reaccionar para dar 84,7 mg ( 65%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,33 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (t, J = 16,5 Hz, 8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,39 (d, J = 15 Hz, 2H), 5,22 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 444 (M + H), HPLC: 2,56 min. (método G)



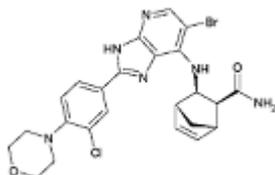
Compuesto CXXXIII

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico (Compuesto CXXXIII) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100,00 mg, 0,29568 mmol), 4-Fluorobenzaldehído (40,4 mg, 0,325 mmol), y acetato de amonio (45,6 mg, 0,591 mmol) se hicieron reaccionar para dar 70,9 mg (54%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 2H) 6,39 (s, 2H), 5,21 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 444 (M + H).



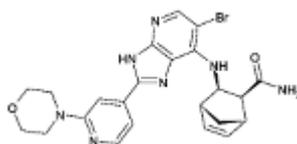
Compuesto CXXXIV

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b]piridina-7- ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXXIV) :): de una manera similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- ( 2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100,00 mg, 0,29568 mmol), 4-fluorobenzaldehído (40,4 mg, 0,325 mmol), y acetato de amonio (45,6 mg, 0,591 mmol) se hicieron reaccionar para dar 70,9 mg (54%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 2H) 6,39 (s, 2H), 5,21 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 444 (M + H).



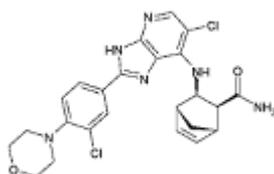
Compuesto CXXXV

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina 7-ilamino-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXXV) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2, 3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100,00 mg, 0,29568 mmol), 3-cloro-4-morfolina-4-il-benzaldehído (73,4 mg, 0,325 mmol), y acetato de amonio (45,6 mg, 0,591 mmol) se hicieron reaccionar para producir 123,8 mg (77%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,20 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 9 Hz, 1H). MS = 545 (M + H), HPLC: 2,67 min. (método G)



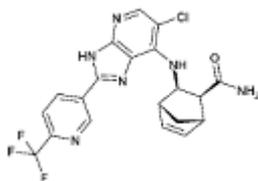
Compuesto CXXXVI

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-morfolina-4-il-piridina-4-il) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXXVII) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (57,57 mg, 0,1702 mmol), 2-morfolina-4-il-piridina-4-carbaldehído (36,0 mg, 0,187 mmol), y acetato de amonio (26,2 mg, 0,340 mmol) se hicieron reaccionar para producir 75,1 mg (86%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,47 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,20 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 512 (M + H), HPLC: 1,78 min. (método G)



Compuesto CXXXVII

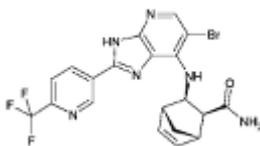
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXXVIII) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (100,00 mg, 0,34042 mmol), 3-cloro-4-morfolina 4-il-benzaldehído (84,5 mg, 0,374 mmol), y acetato de amonio (52,5 mg, 0,681 mmol) se hicieron reaccionar para producir 62,66 mg (37%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,35 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,14 (t, J = 16 Hz, 8 Hz, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 9 Hz, 1H). MS = 466 (M-Cl +), HPLC: 1,76 min. (método G)



Compuesto CXXXVIII

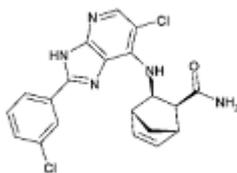
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXXVIII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75,00 mg, 0,2553 mmol), 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído (49,2 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 13,55 mg (12%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 9,45 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 8 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 449 (M + H), HPLC: 2,65 min. (método G)

5

**Compuesto CXXXIX**

10 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (6-trifluorometil-piridina-3-il) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXXXIX) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(2,3- diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(75,00 mg, 0,2218 mmol), 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldehído (42,7 mg , 0,244 mmol), y acetato de amonio (34,2 mg, 0,444 mmol) se hicieron reaccionar para producir 5,98 mg (5%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 9,45 (s, 1H), 8,69 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,24 (t, J = 17 Hz, 8 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 493 (M + H), HPLC: 2,66 min. (método G)

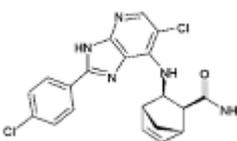
20

**Compuesto CXL**

30 (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5- eno-2-carboxílico (Compuesto CXL) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino 5-cloro-piridina-4-ilamino) - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(75,00 mg, 0,2553 mmol), 3-Clorobenzaldehído (39,5 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 31,23 mg (30%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,42 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H) . MS = 414 (M + H), HPLC: 2,73 min. (método G)

35

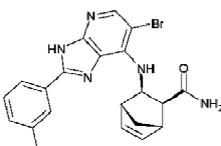
40

**Compuesto CXLI**

45 (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-fenil)-3H-imidazof4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxílico (Compuesto CXLI) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5- cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75,00 mg, 0,2553 mmol), 4-Clorobenzal- dehído (39,5 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 39,8 mg (38%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,39 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 414 (M + H), HPLC: 2,75 min. (método G)

50

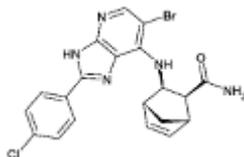
55

**Compuesto CXLII**

60

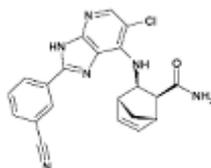
65 (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(3-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5- eno-2-carboxílico (Compuesto CXLII) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5 bromo-piridina-4-ilamino) - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(86,35 mg, 0,2553 mmol), 3- Clorobenzaldehído (39,5 mg, 0,281 mmol) y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar a

producir 62.33 mg (53%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 3,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,27 a 7,22 (m, 2H), 6,38 (m, 2H), 5,19 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 460 (M + H), HPLC: 2,75 min. (método G)



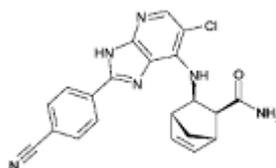
**Compuesto CXLIII**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXLIII) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-Diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (86,35 mg, 0,2553 mmol), 4-clorurobenzaldehído (39,5 mg, 0,281 mmol) y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se reaccionado para producir 72,70 mg (63%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,39 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,21 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 9 Hz, 1H). MS = 458 (M + H), HPLC: 2,77 min. (método G)



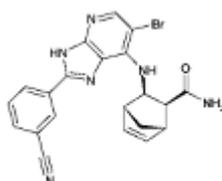
**Compuesto CXLIV**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-ciano-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXLIV) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino 5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75,00 mg, 0,2553 mmol), 3-ciano benzal- dehído (36,8 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 72,70 mg (63%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H), 6,41 (m, 2H), 5,14 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 405 (M + H), HPLC: 2,39 min. (Método G)



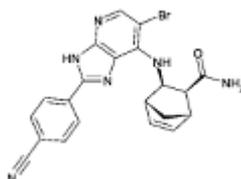
**Compuesto CXLV**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-ciano-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXLV) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(75,00 mg, 0,2553 mmol), 4-Formilbenzonitril - (36,8 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 17.15 mg (17%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,55 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 405 (M + H), HPLC: 2,42 min. (Método G)



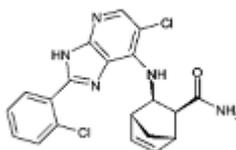
**Compuesto CXLVI**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(3-ciano-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico (Compuesto CXLVII) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5 bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75 mg, 0,22 mmol), 3-cianobenzaldehído (32,0 mg, 0,244 mmol, y acetato de amonio (34,2 mg, 0,444 mmol) se hicieron reaccionar para producir 17,15 mg (17%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,40 (m, 2H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 9 Hz, 1H) MS = 451 (M + 2), HPLC.: 2,43 min. (Método G)



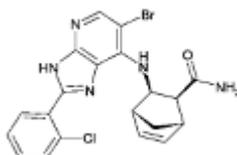
Compuesto CXLVII

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-ciano-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico (Compuesto CXLVIII) De una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5 bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75 mg, 0,22 mmol), 4-formilbenzonitrilo (32,0 mg, 0,244 mmol), y acetato de amonio (34,2 mg, 0,444 mmol) se hicieron reaccionar para producir 47,01 mg (47%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,60 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,20 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 451 (M + H), HPLC: 2,43 min. (Método G)



Compuesto CXLVIII

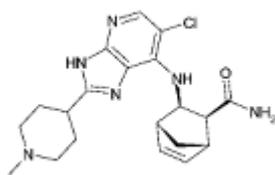
(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXLVIII) De una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(75,00 mg, 0,2553 mmol), robenzaldehyde 2-cloruro (39,4 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 24,35 mg (23%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), 5,14 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 414 (M + H), HPLC: 2,49 min. (Método G)



Compuesto CXLIX

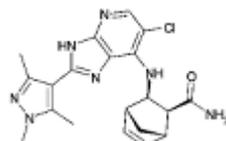
(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(2-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CXLIX) De una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5 bromo-piridina-4-ilamino) - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(75 mg, 0,22 mmol), robenzaldehyde 2-cloruro (34,3 mg, 0,244 mmol), y acetato de amonio (34,2 mg, 0,444 mmol) se hicieron reaccionar para producir 50,82 mg (50%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,21 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 460 (M + H), HPLC: 2,46 min. (Método G)

5

**Compuesto CL**

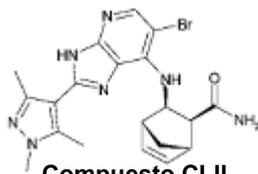
10 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-metil-piperidinainaa-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CL) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3- diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(75,00 mg, 0,2553 mmol), 1-metil-piperidinainaa-4-carbaldehído; hidrocloreuro (46,0 mg, 0,281 mmol), acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (53,37 uL, 0,3064 mmol) se hicieron reaccionar para producir 21,99 mg (21%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,52 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,09 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,87-2,54 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 499 (M + H), HPLC: 2,47 min. (Método G)

20

**Compuesto CLI**

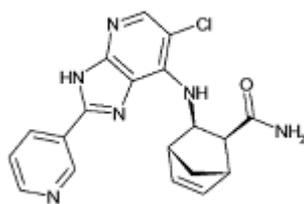
25 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico-amida de ácido (Compuesto CLI) de una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico-amida de ácido (75,00 mg, 0,2553 mmol), 1,3,5 trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (38,8 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 36,49 mg (37%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,17 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 412 (M + H), HPLC: 1,97 min. (Método G)

35

**Compuesto CLII**

40 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLII) de una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- ( 2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75 mg, 0,22 mmol), 1,3,5-trimetil- 1H-pirazol-4-carbaldehído (33,7 mg, 0,244 mmol), y acetato de amonio (34,2 mg, 0,444 mmol) se hicieron reaccionar para producir 63,66 mg (64%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,23 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 458 (M + H), HPLC: 2,0 min. (Método G)

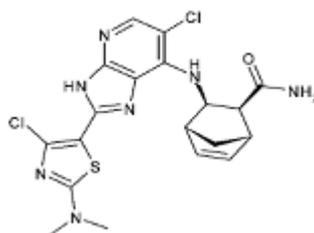
55

**Compuesto CLIII**

60 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Cloro-2-piridina-3-il) -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- amida de ácido carboxílico (Compuesto CLIII) De una forma similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5- cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico (75 mg, 0,26 mmol), 3-Piridinacarboxalde- Hyde

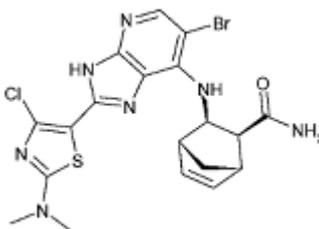
65

(26,4 uL, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 5,5 mg (6%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,50 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (q, J = 13 Hz, 6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 381 (M + H), HPLC: 1,69 min. (Método G)



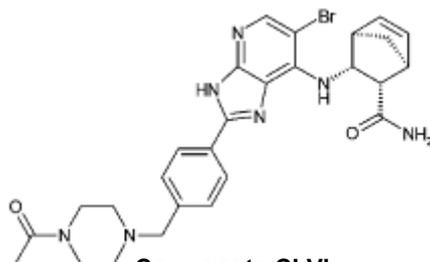
**Compuesto CLIV**

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-dimetilamino-tiazol-5-il) 3H- imidazo [4,5-b ] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLIV) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) - 3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75,00 mg, 0,2553 mmol), 4-cloro-2-dimetilamino-tiazol-5-carbaldehído (53,5 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 29,03 mg (24%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 7,93 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,38-6,31 (m, 2H), 4,99 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,87 (s, 4H), 2,75 (s, 1H), 2,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 464 (M + H), HPLC: 2,37 min. (Método G)



**Compuesto CLV**

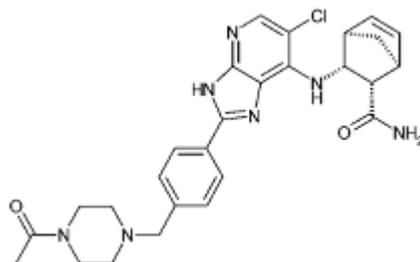
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-cloro-2-dimetilamino-tiazol-5-il) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina 7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLV) de una forma similar al compuesto CXXV, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (75,00 mg, 0,2553 mmol), 4-cloro-2-dimetilamino-tiazol-5-carbaldehído (53,5 mg, 0,281 mmol), y acetato de amonio (39,4 mg, 0,511 mmol) se hicieron reaccionar para producir 36,84 mg (33%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,56 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,34 (s, 2H), 5,04 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 509 (M + H), HPLC: 2,39 min. (Método G)



**Compuesto CLVI**

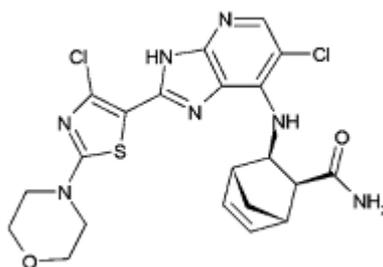
(1S,2S,3R,4R)-3-{2-[4-(4-Acetil -piperazina-1-ilmetil)-fenil]-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLVI): 4- {4- [6-bromo-7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3- biciclo carbamoil éster [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) 3H-imidazo [4, 5-b] piridina-2-il] -bencil} -piperazinaa-1-carboxilato de tert-butilo ( 172 mg, 0,276 mmol) se recogió en DCM y se trató con TFA (3 ml) y se agitó a 40 ° CO / N. a continuación, se concentró la solución. El residuo se recogió en metanol y se trató con 900 mg de carbonato de MP para media hora. La resina se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en DCM / THF (~ 30 ml) y anhídrido acético (0,56 ml, 5,9 mmol) seguido por trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol). La solución se agitó a TA durante 1 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de MeCN con 0,1% TFA en

agua con 0,1% de TFA en una columna Phenomenex Gemini C18-NX AXIA. Las fracciones que contenían el producto deseado se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 3 porciones de cloruro de metileno. La orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un sólido blanco de rendimiento, 28 mg, 18%. (300 MHz, DMSO-d6) 13,28 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,44-6,33 (m, 2H), 5,23 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,43 (s, 4H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 565 (M + H), HPLC: 1,5 min. (Método G)



**Compuesto CLVII**

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [4- (4-acetil-piperazina-1-ilmetil) -fenil] -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLVII): [4- {4- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il ]-benzil }-piperazinae-1-carboxil ic de tert-butilo es- ter (159,0 mg, 0,2750 mmol) se recogió en cloruro de metileno (8,4 ml, 130 mmol) y se trató con ácido trifluoroacético (3 ml, 40 mmol) y se agitó a 40 ° CO / N. La solución de después se concentró. El residuo se recogió en metanol y se trató con 900 mg de carbonato de MP para media hora. La resina se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en DCM / THF (~ 30 ml) y acético anhídrido (0,56 ml, 5,9 mmol) seguido por trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol). La solución se agitó a TA durante 1 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de MeCN con 0,1% TFA en agua con 0,1% de TFA en una columna Phenomenex Gemini C18-NX AXIA. Las fracciones que contenían el producto deseado se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 3 porciones de cloruro de metileno. El sulfato de magnesio combinado orgánica se secó sobre, se filtró y se evaporó para producir un rendimiento sólido amarillo, 15,00 mg, 10%. (300 MHz, DMSO-d6) 13,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,44-6,33 (m, 2H), 5,17 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 521 (M + H), HPLC: 1,47 min. (Método G)

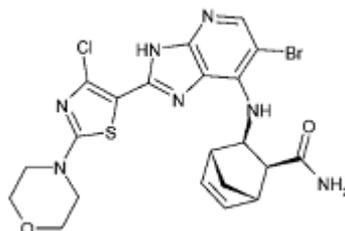


**Compuesto CLX**

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-il) 3H imidazo [4,5- b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLX) de una forma similar al compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-carbaldehído (65 mg, 0,28 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] amida hept-5-eno-2-carboxílico (75 mg, 0,26 mmol), y acetato de amonio (98 mg, 1,3 mmol) se hicieron reaccionar para producir 13,87 mg (11%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,40-6,30 (m, 2H), 4,98 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 507 (M + H), HPLC: 2,35 min. (Método G)

5

10

**Compuesto CLXI**

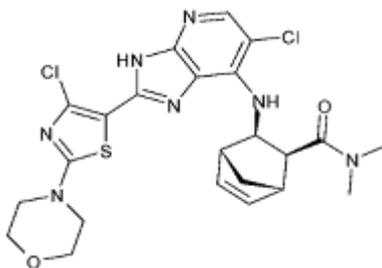
15

20

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-cloro-2-morfolina-4-il)-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLXI) De una forma similar al compuesto LXXXVII, [A] 4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-carbaldehído (65 mg, 0,28 mmol) (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) bicyclo [2.2.1] hept-5-eno-2 amida de ácido carboxílico (86 mg, 0,26 mmol) y acetato de amonio (98 mg, 1,3 mmol) se hicieron reaccionar para producir 13,91 mg (9,9%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 5,03 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,48 (s, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 551 (M + H), HPLC: 2,37 min. (Método G)

25

30

**Compuesto CLXII**

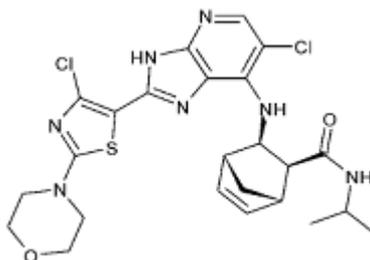
35

40

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-morfolina-4-il)-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida del ácido (Compuesto CLXII): De una manera similar al compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-carbaldehído (75,00 mg, 0,3223 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) bicyclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida del ácido (93,35 mg, 0,2901 mmol) y acetato de amonio (44,72 mg, 0,5802 mmol) se hicieron reaccionar para producir 24,34 mg (16%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,80 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,42-6,32 (m, 2H), 5,11 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,82 (s, 1H), 2,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 533 (M + H), HPLC: 2,73 min. (Método G)

45

50



55

**Compuesto CLXIII**

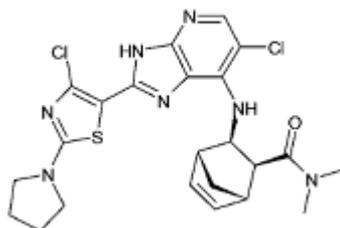
60

65

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-il) 3H- imidazo [4 , 5-b] piridina-7-ilamino]-bicyclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico isopropilamida ácido (Compuesto CLXIII): de una manera similar al compuesto LXXXVII 4-cloro-2-morfolina 4-il-tiazol-5-carbaldehído (75,00 mg, 0,3223 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) bicyclo [2.2.0.1] hept-5-eno-2-carboxílico isopropilamida de ácido (97,42 mg, 0,2901 mmol), y acetato de amonio (44,72 mg, se hicieron reaccionar 0.5802 mmol para producir 14,26 mg (9%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO -d6) 12,78 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,39-6,29 (m, 2H), 4,98 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 2,83 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H) MS = 547 (M + H), HPLC: 2,92 min (Método G)

5

10

**Compuesto CLXIV**

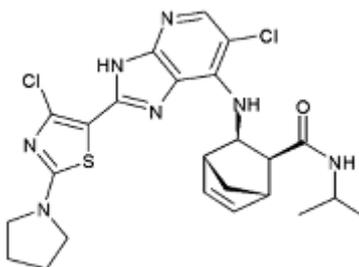
15

20

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2--6-cloro (2-pirolidina -1-il-tiazol-5-il-4-cloro) -3- imidazo [4 , 5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida del ácido (Compuesto CLXIV): de una manera similar al compuesto LXXXVII 4-cloro-2-pirolidina -1-il-tiazol-5-carbaldehído (69,84 mg, 0,3223 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida del ácido (93,35 mg, 0,2901 mmol) y amonio de etilo (44,72 mg, 0,5802 mmol) se hicieron reaccionar para producir 7,35 mg (5%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 13,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,12 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,82 (s, 1H), 2,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,42 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 517 (M + H), HPLC: 2,96 min. (Método G)

25

30

**Compuesto CLXV**

35

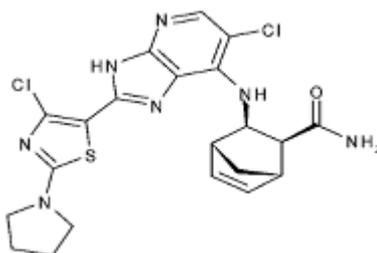
40

45

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico isopropilamida ácido (CLXV Compuesto): De una manera similar al compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-pirolidina -1-il-tiazol-5-carbaldehído (69,84 mg , 0,3223 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico isopropilamida de ácido (97,42 mg, 0,2901 mmol), y acetato de amonio (44,72 mg, 0,5802 mmol) se hicieron reaccionar para producir 5,21 mg (3,4%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,60 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,34 (m, 2H), 5,00 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,83 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7 Hz, 3H). MS = 531 (M + H), HPLC: 3,11 min. (Método G)

50

55

**Compuesto CLXVI**

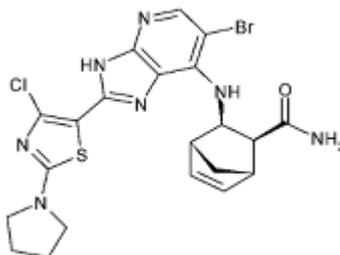
60

65

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLXVI) De una forma similar al compuesto LXXXVII, [A] 4- cloro-2-pirolidina -1-il-tiazol-5-carbaldehído (204,9 mg, 0,9456 mmol), [B] (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5 amida-eno 2-carboxílico (250 mg, 0,85 mmol) y acetato de amonio (131,2 mg, 1,702 mmol) se hicieron reaccionar para producir 23,24 mg (6%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,89 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 5,18 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,27 (s, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 490 (M + H), HPLC: 2,57 min. (Método G)

5

10

**Compuesto CLXVII**

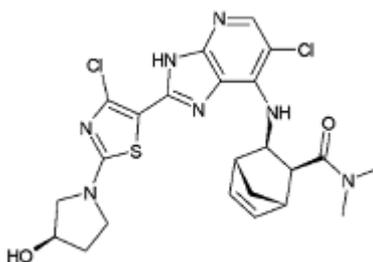
15

20

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il)-tiazol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto CLXVII) De una forma similar al compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-pirolidina-1-il-tiazol-5-carbaldehído (204,9 mg, 0,9456 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-diamino-5-bromo-pyridin-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-amida de ácido carboxílico (290 mg, 0,85 mmol), y acetato de amonio (131,2 mg, 1,702 mmol) se hicieron reaccionar para producir 23,46 mg (5%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,68 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H), 5,05 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,01 (m, 5H). MS = 535 (M + H), HPLC: 2,54 min. (Método G)

25

30

**Compuesto CLXVIII**

35

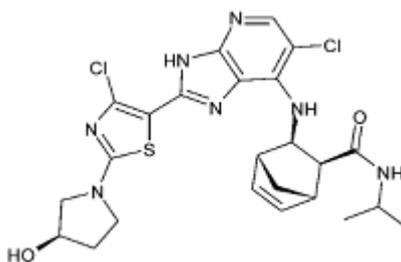
40

45

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-cloro-2-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-bicyclo dimetilamida de ácido [2.2.1]hept-2-carboxílico (Compuesto CLXVIII): De una manera similar al compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-(3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-carbaldehído (180,77 mg, 0,77687 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept dimetilamida-5-eno-2-carboxílico (200,00 mg, 0,62149 mmol) y acetato de amonio (95,813 mg, 1,2430 mmol) se hicieron reaccionar para producir 35,95 mg (11%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,42-6,34 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,03 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,42 (d, J = 9 Hz, 1H). MS = 533 (M + H), HPLC: 2,33 min. (Método G)

50

55

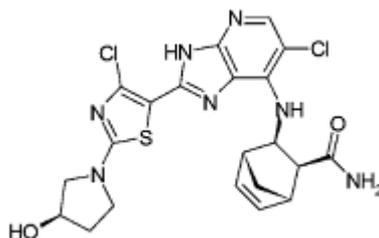
**Compuesto CLXIX**

60

65

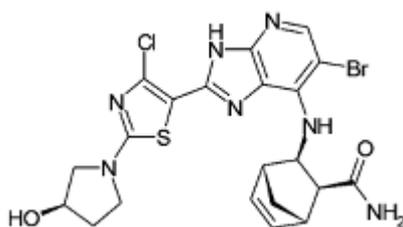
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-cloro-2-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-bicyclo isopropilamida de ácido [2.2.1]hept-2-carboxílico (Compuesto clxix): De una manera similar a compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-(3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-carbaldehído (180,77 mg, 0,77687 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept isopropilamida-5-eno-2-carboxílico (208,72 mg, 0,62149 mmol), y acetato de amonio (95,813 mg, 1,2430 mmol) se hicieron reaccionar para producir 23,87 mg (7%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,60 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,02 (t, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 7 Hz,

3H), 0,99 (d, J = 7 Hz, 3H). MS = 548 (M + H), HPLC: 2,52 min. (Método G)



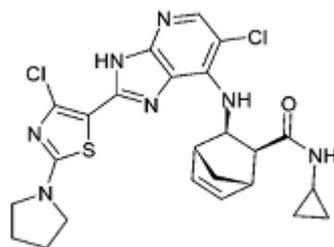
**Compuesto CLXX**

(1S,2S,3R,4R)-3-{6-Cloro-2-[4-cloro-2-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino}biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico isopropilamida ácido (Compuesto CLXX): De una manera similar a compuesto LXXXVII, 4-cloro-2- (3-hidroxi- pirolidina -1-il) tiazol-5-carbaldehído (180,77 mg, 0,77687 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino) - biciclo [2.2.1] hept amida-5-eno-2-carboxílico (182,56 mg, 0,62149 mmol), y acetato de amonio (95,813 mg, 1,2430 mmol) se hicieron reaccionar para producir 16,24 mg (5%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,68 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H) , 5,15 (s, 1H), 5,00 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,54 (m, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 506 (M + H), HPLC: 2,04 min. (Método G)



**Compuesto CLXXI**

(1S,2S,3R,4R)-3-{6-Bromo-2-[4-cloro-2-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino}amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-( Compuesto CLXXI): De una manera similar al compuesto LXXXVII, 4-cloro-2- (3-hidroxi-pirolidina 1-il) tiazol-5-carbaldehído (180,77 mg, 0,77687 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(2,3-diamino-5-bromo-piridina-4-ilamino) biciclo [ 2.2.1] amida hept-5-eno-2-carboxílico (210,19 mg, 0,62149 mmol), y acetato de amonio (95,813 mg, 1,2430 mmol) se hicieron reaccionar para producir 13,82 mg (4%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H) , 5,15 (s, 1H), 5,05 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,54 (m, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H). MS = 553 (M + H), HPLC: 2,07 min. (Método G)

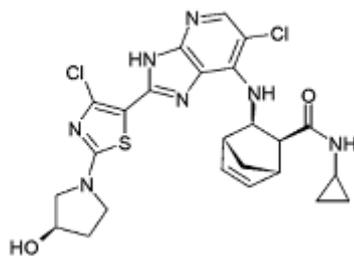


**Compuesto CLXXII**

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il -tiazol -5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ciclopropilamida ácido (Compuesto CLXXII): De una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(2,3-Diamino-5 -cloro-piridina-4-ilamino) biciclo ácido ciclopropilamida - [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (200 mg, 0,6 mmol), 4-cloro-2-pirolidina -1-il-tiazol -5-carbaldehído (162,28 mg, 0,74892 mmol), y acetato de amonio (92,439 mg, 1,1992 mmol) se hicieron reaccionar para producir 26,23 mg (8%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d6) 12,68 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,38-6,31 (m, 2H), 4,99 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,01 (m , 4H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,37 (m, 2H). MS = 530 (M + H), HPLC: 2,90 min. (G Método )

5

10



Compuesto CLXXIII

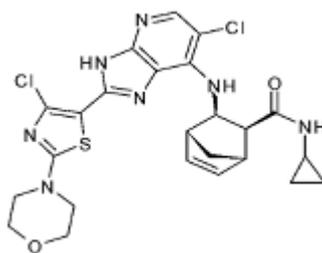
15

20

(1S,2S,3R,4R)-6-Cloro-2-[4-cloro-2-(R)-3-hidroxi-pirolidina-1-il]-tiazol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ciclopropilamida ácido (Compuesto CLXXIII): De una manera similar a Compuesto LXXXVII, 4-cloro-2-(3-hidroxi-pirolidina-1-il)-tiazol-5-carbaldehído (174,40 mg, 0,74951 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ciclopropilamida ácido (200 mg, 0,6 mmol), y acetato de amonio (92,439 mg, 1,1992 mmol) se hicieron reaccionar para producir 36,26 mg (10%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,38-6,30 (m, 2H), 4,99 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,37 (m, 2H) MS = 546 (m + H), HPLC: 2,35 min (Método G)

25

30



Compuesto CLXXIV

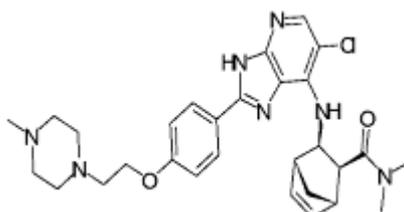
35

40

(1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-morfolina-4-il)-tiazol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ciclopropilamida ácido (Compuesto CLXXIV): De una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-Diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (200 mg, 0,6 mmol), 4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-carbaldehído (0,17426 g, 0,74892 mmol), y acetato de amonio (92,439 mg, 1,1992 mmol) se hicieron reaccionar para producir 23,28 mg (7%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,38-6,30 (m, 2H), 4,99 (t, J = 17 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,37 (m, 2H). MS = 547 (M + H), HPLC: 2,72 min. (Método G)

45

50

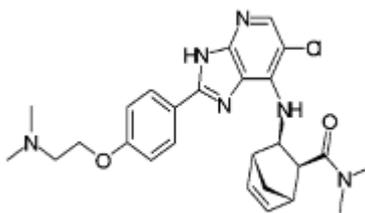


Compuesto CLXXV

55

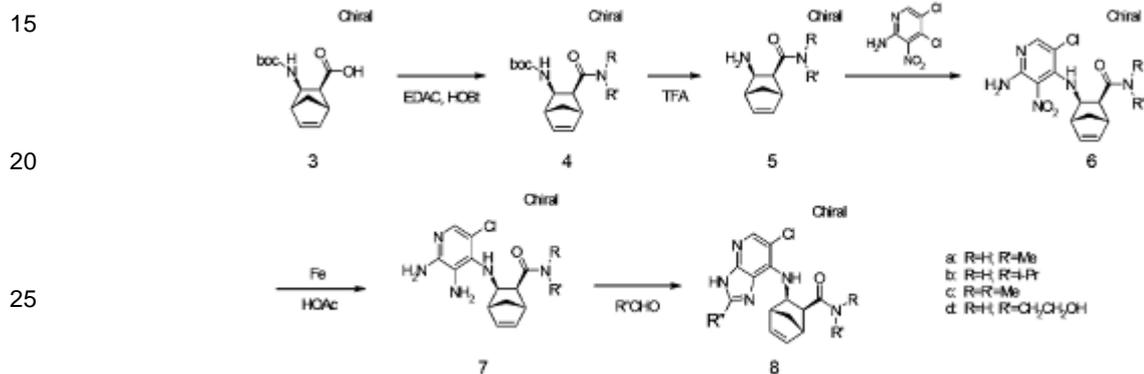
60

(1S, 2S, 3R, 4R)-3-(6-cloro-2-{4-[2-(4-metil-piperazina-1-il)etoxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida del ácido (Compuesto CLXXV): de una manera similar a Compuesto LXXXVII, 4-(2-(4-metil-piperazina-1-il)etoxi)benzaldehído (138 mg, 0,222 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,3-Diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida del ácido (78,7 mg, 0,244 mmol) se hicieron reaccionar para producir 34,61 mg (28%) del título compuesto. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,56 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,96-2,68 (m, 14H), 2,32 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,44 (m, 1H). MS = 550 (M + H), HPLC: 1,91 min. (Método G)



Compuesto CLXXVII

5 (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida de ácido compuesto (CLXXVII): De una manera similar al compuesto LXXXVII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5- cloro-piridina-4-ilamino) biciclo dimetilamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (78,7 mg, 0,244 mmol), 4- (2- (4-dimetilamina-1-il) etoxi) benzaldehído (107 mg, 0,222 mmol), y acetato de amonio (34,3 mg, 0,444 mmol) se hicieron reaccionar para producir 7,32 mg (7%) del compuesto del título. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,55 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,36 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,10-2,59 (m, 18H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (m, 1H) HPLC:.. 2,07 min (Método G)



Esquema 2

35 Procedimiento general para la síntesis de 4a, b, c, d:

(1S, 2S, 3R, 4R) -3-tert-butoxicarbonilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (Compuesto 3) (1 eq), la amina apropiada (2 eq), N- (3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida (1,4 eq), hidrato de hidroxibenzotriazol 1 (HOBt) (1 eq) y 4-dimetilaminopiridinaa catalítica se agitaron en diclorometano durante 120 horas cuando la TLC mostró la finalización de la reacción . La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó y se concentró, y se purificó por cromatografía de columna usando el gel de sílice (malla 100-200).

40 4a:

Rendimiento: 89%

1H NMR: δ (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (9H, s), 1,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,32 (1H, J = 8 Hz), 2,68 (1H, s), 2,77 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,95 (1H, s), 3,85 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,73 (1H, bs), 6,18 (1H, s).

45 4b:

Rendimiento: 94%

50 1H NMR: δ (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,0-1,2 (6H, m), 1,39 (9H, s), 1,52-1,60 (3H, m), 2,10 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,20 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,65 (1H, s), 2,88 (1H, s), 3,8 a 3,9 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 5,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,38 (1H, bs), 6,15 (2H, d, J = 6 Hz).

55 4c:

Rendimiento: 90%

1H NMR: δ (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (9H, s), 1,60 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,69 (1H, s), 2,75 (1H, d, J = 8,4 Hz) , 2,92 (1H, s), 2,95 (3H, s), 2,99 (3H, s), 4,01 (1H, t, J = 9,6 Hz), 4,94 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,21 (2H, s).

4d:

Rendimiento: 90%

5 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (9H, s), 1,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 1,71 (1H, bs), 2,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,37 (1H, d, J = 8 Hz), 2,70 (1H, s), 2,86 (1H, bs), 2,97 (1H, s), 3,3 a 3,5 (2H, m), 3,69 (1H, bs), 3,89 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,20 (2H, bs).

Procedimiento general para la síntesis de 5a, b, c, d:

10 Compuesto 4a-d (1 eq) se disolvió en diclorometano, se enfrió a 0 ° C y se trató con ácido trifluoroacético (20 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. El ácido trifluoroacético se eliminó por destilación azeotrópica con diclorometano para proporcionar los compuestos 5a-d como sales de TFA.

15 5a:

Rendimiento: 95%

20 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,68 (1H, d, J = 10 Hz), 2,21 (1H, d, J = 10 Hz), 2,50 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,79 (3H, d, J = 4,0 Hz), 3,05 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,48 (1H, bs), 3,81-3,94 (1H, m), 6,2 a 6,29 (1H, m), 6,31 a 6,4 (1H, m)

5b:

Rendimiento: 95%

25 5c:

Rendimiento: 96%

30 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,68 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,16 (1H, d, J = 10 Hz), 2,85 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,96 (1H, s), 2,98 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,46 (1H, bs), 6,2 a 6,3 (1H, m), 6,35-6,40 (1H, m).

5d:

Rendimiento: cuantitativo

35 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,69 (1H, d, J = 10 Hz), 2,18 (1H, d, J = 10,4 Hz), 2,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,03 (1H, s), 3,07 (1H, s), 3,4-3,49 (1H, m), 3,5 a 3,6 (1H, m), 3,62-6,7 (1H, m), 4,3-4,47 (2H, m), 6,2- 6,28 (1H, m), 6,3-6,42 (1H, m), 6,9 a 7,4 (1H, m).

Procedimiento general para la síntesis de 6a, b, c, d:

40 Compuestos 5a-d (1,1 eq), 4,5-dicloro-3-nitropiridina-2-amina (1 eq) y diisopropiletilamina (5,3 eq) se calentaron en isopropanol a 60 ° C durante 15 h cuando se formó un precipitado de color naranja . TLC y LCMS indicó la finalización de la reacción. Las mezclas de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se filtraron los precipitados, se lavaron bien con isopropanol y se secaron a vacío.

45 6a:

Rendimiento: 84%

50 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,40 (1H, d, J = 8 Hz), 2,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,74 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,77 (1H, s), 3,01 (1H, s), 4,10 hasta 4,20 (1H, m), 5,68 (1H, bs), 6,1 a 6,2 (1H, m), 6,22 -6,3 (1H, m), 6,37 (2H, bs), 7,81 (1H, s). LCMS: (254 nm): [M + H] + 337,90 (96,14%)

6b:

Rendimiento: 85%

55 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,3-1,52 (6H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 2,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,75 (1H, s), 3,01 (1H, s), 3,9 a 3,2 (1H, m), 3,6 a 3,8 (1H, m), 3,9 a 4,1 (1H, m), 4,17 (1H, bs), 5,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,1 a 6,19 (1H, m), 6,2 a 6,28 (1H, m), 6,46 (1H, bs), 7,80 (1H, s), 8,33 (1H, bs), 11,25 (1H, bs) LCMS: (254 nm) : [M + H] + 366,10 (98,74%)

60 6c:

Rendimiento: 75%

65 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,24 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 2,86 (1H, s), 2,93 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,01 (2H, s), 03,06 a 03,02 (1H, m), 4,28 (1H, bs), 06/02 a 06/23 (1H, m), 06,25 a 06,03 (1H, m), 6,37 (2H, m), 7,84 (1H, s).  
**[0307]** LCMS: (254 nm): [M + H] + 351,90 (99,02%)

6d:

Rendimiento: 85%

5 LCMS: (254 nm): [M + H] + 367,00 (100%)

Procedimiento general para la síntesis de 7a, b, c, d:

10 Compuestos 6a-d (1 eq) se recogió en tetrahidrofurano (16 eq) y ácido acético (16 eq) y se trató con polvo de hierro (7 eq). Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 3-4 horas cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. Las mezclas de reacción se filtraron a través de un lecho de Celite, el lecho se lavó bien con acetato de etilo. Los filtrados fueron tratados con NaCl ac. solución de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a neutro. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó bien con agua, se secó y se concentró para dar los productos como sólidos de color marrón rojizo.

15

7a:

Rendimiento: 82%

20 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,58 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,65 (1H, bs), 2,83 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,95 (1H, bs), 3,7 a 3,9 (2H, m), 4,0-4,20 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,68 (1H, bs), 6,0-6,13 (1H, m), 6,16 a 6,2 (1H, m), 7,59 (1H, s).

LCMS: (254 nm): [M + H] + 308,05 (96,57%)

25

7b:

Rendimiento: 75%

30 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,35 (1H, d, J = 8 Hz), 2,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,63 (1H, s), 2,92 (1H, s), 3,77 (1H, t, J = 9,6 Hz), 4,0- 4,2 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,0-6,12 (1H, m), 6,15 a 6,20 (1H, m), 7,58 (1H, s).

LCMS: (254 nm): [M + H] + 336,00 (98,9%)

35

7c:

Rendimiento: 50%

35 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,60 (1H, s), 2,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,95 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,21 (1H, bs), 3,98 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,11 (2H, bs), 4,39 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6.1 hasta 6.18 (1H, m), 6.2 a 6.3 (1H, m), 7,61 (1H, s).

LCMS: (254 nm): [M + H] + 322,05 (98,41%)

40

7d:

Rendimiento: 85%

45 1H NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, J = 8,4 Hz), 2,32 (1H, s), 2,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,66-2,82 (2H, m), 3,0-3,25 (3H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,6-3,75 (1H, m), 4,18 (1H, s), 4,24 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,6 -4,7 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,0-6,1 (1H, m), 6,12 a 6,25 (1H, m), 7,30 (1H, s), 8,08 (1H, t, J = 5,6 Hz).

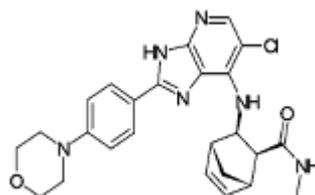
LCMS: (254 nm): [M + H] + 337,00 (96,6%)

Procedimiento general para la síntesis de compuestos CLXXVIII-CXCVII:

50 Se añadió acetato de A a una solución del compuesto 7a-d (1 eq) y el aldehído apropiado (1,1 eq) en etanol de amonio (1,2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 15-24h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secaron y se concentraron. El sólido obtenido se trituroó con éter dietílico para obtener productos puros en 25-55% de los rendimientos. Algunos derivados se purificaron por HPLC Prep.

55

60

**Compuesto CLXXVIII**

65

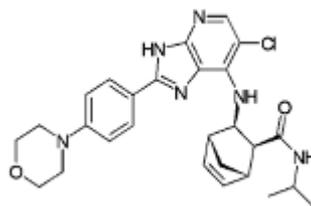
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXVIII):

Rendimiento: 40%

5 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (1H, d, 8,4 Hz), 2,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,50-2,54 (1H, m), 2,59-2,65 (3H, m), 2,78 (1H, s), 2,85 (1H, s), 3,15-3,25 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 5,21 (1H, t, J = 8 Hz), 6,34- 6,39 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 a 8,0 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 4,4 Hz.), 13,02 (1H, bs). LCMS (254 nm):

[M + H]<sup>+</sup> + 479,05 (98,66%).

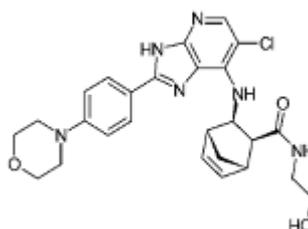
10 HPLC: 98,35% (220 nm).

**Compuesto CLXXIX**1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXIX):

Rendimiento: 35%

25 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,49 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,8 Hz) 1,72 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,91 (1H, s), 3,13 (1H, s), 3,25-3,40 (4H, m), 3,80-4,00 (5H, m), 5,20 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,34 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 13,9 (1H, bs). LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 507,10 (98,075%).

30 HPLC: 97,7% (254 nm).

**Compuesto CLXXX**(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXX):

Rendimiento: 23%

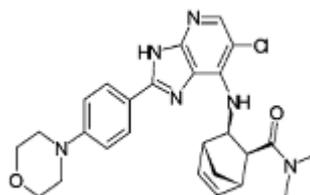
55 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,74 (1H, d, 8,4 Hz), 2,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,80 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,91 (1H, s), 3,00-3,20 (3H, m), 3,31 hasta 3,29 (6H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 5,20 a 5,30 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,34 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 509,05 (96,27%).

60 HPLC: 95,61% (220 nm).

65

5

**Compuesto CLXXXI**

10

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXI):

Rendimiento: 33%

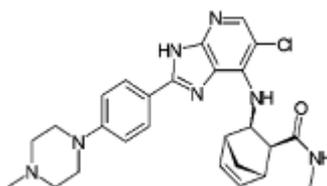
15 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,31 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,94 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,1 a 3,15 (3H, m), 3,28-3,33 (4H, m), 3,92 (4H, t, J = 4 Hz), 5,67 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,32-6,36 (1H, m), 6,46-6,48 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 493,10 (98,75%).

HPLC: 99,81% (220 nm).

20

25

**Compuesto CLXXXII**

30

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina 7-ilamino) -N-metilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXII):

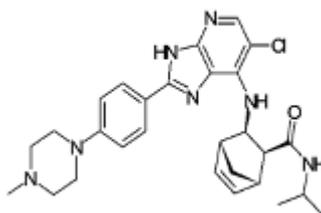
Rendimiento: 55%

35 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,59 (1H, bs), 2,62 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,80 (1H, s), 2,87 (3H, s), 3,2 a 3,16 (3H, m), 3,54 (2H, d, J = 11,2 Hz), 4,0-4,35 (4H, m), 5,16 (1H, t, J = 16,4 Hz), 6,35-6,39 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,96 (1H, s), 8,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 4,4 Hz), 9,76 (1H, bs), 13,23 (1H, bs). LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 492,10 (94,28%).

HPLC: 96,07% (220 nm).

40

45

**Compuesto CLXXXIII**

50

55

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N-isopropil biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXIII):

Rendimiento: 29%

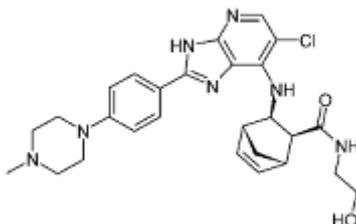
60 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,47 (1H, d, J = 8 Hz), 2,88 (3H, s), 2,90-3,20 (4H, m), 3,40-4,00 (6H, m), 4,6 a 4,8 (1H, m), 5,32 (1H, t, J = 8 Hz), 5,68 (1H, d, J = 8 Hz), 6,36-6,46 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, s), 8,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 520,10 (98,06%).

HPLC: 97,57% (254 nm).

65

5



10

**Compuesto CLXXXIV**

15

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopropilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXIV):

**[0321]** Rendimiento: 32%

20

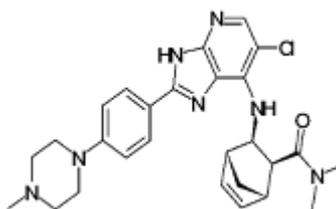
NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, d, 8,4 Hz), 2,27 (1H, d, J = 8 Hz), 2,66 (1H, d, J = 8 Hz), 2,80 (1H, s), 2,87 (3H, s), 3,2 a 3,17 (4H, m), 3,34-3,60 (4H, m), 3,60-4,20 (5H, m), 5,16 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,35-6,40 (2H, m), 7,10 (1H, bs), 7,17 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,94 (1H, s), 8,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, bs), 9,65 (1H, bs), 13,2 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 522,20 (100,0%).

HPLC: 99,56% (220 nm).

25

30



35

**Compuesto CLXXXV**

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopropilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXV):

Rendimiento: 26%

40

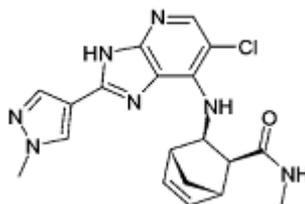
NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,44 a 1,63 (1 H, m), 2,30 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 2,39 (3 H, s), 2,61-2,64 (4 H, m), 2,92 (3 H, s), 2,95 (3 H, s), 2,98-3,08 (3 H, m), 3,73 (4 H, t, J = 4,4 Hz), 5,67 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 5,97 (1 H, d, J = 10 Hz), 6,31-6,41 (1 H, m), 6,48-6,49 (1 H, m), 7,05 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 7,99 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1 H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 506,15 (99,35%).

HPLC: 97,5% (254 nm).

45

50



55

**Compuesto CLXXXVI**

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopropilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXVI):

60

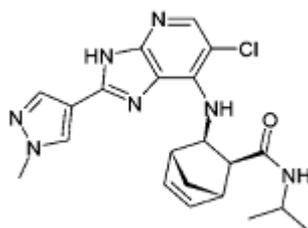
Rendimiento: 55%

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,61 (3H, d, J = 4,0 Hz), 2,75 (1H, s), 2,84 (1H, s), 3,33-3,47 (1H, m), 3,93-3,97 (3H, m), 5,10 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,30-6,32 (1H, m), 6,43-6,46 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,15 -8,30 (1H, m).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 398,00 (99,39%).

65

HPLC: 98,38% (220 nm).

**Compuesto CLXXXVII**

I

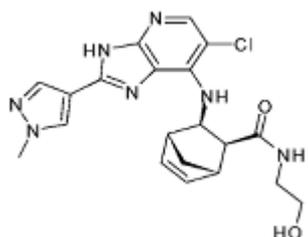
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopropil clo bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXVII):

Rendimiento: 44%

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, intercambio CDCl<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O): 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,67 (1H, m), 2,88 (1H, s), 3,15 (1H, s), 3,75-3,9 (1H, m), 4,06 (3H, s), 5,32 (1H, t, J = 8 Hz), 6,25 (2H, bs), 7,9 a 8,1 (3H, m).

LCMS: (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 426,0 (96,64%).

HPLC: 96,39% (254 nm).

**Compuesto CLXXXVIII**

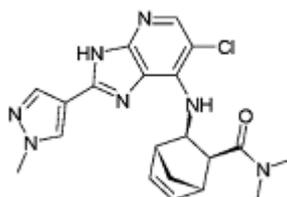
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl) bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXVIII):

Rendimiento: 39%

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (1H, d, J = 8 Hz), 2,25 (1H, d, J = 8 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,75 (1H, bs), 2,84 (1H, bs), 3,11 a 3,17 (3H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,66-4,68 (1H, m), 5,09 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,28-6,32 (1H, m), 6,43-6,46 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,30-8,32 (1H, m, J = 5,2 Hz). LCMS

(254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 428,00 (98,66%). HPLC: 98,16% (254 nm).

F

**Compuesto CLXXXIX**

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl) bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CLXXXIX):

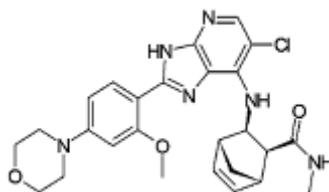
Rendimiento: 40%

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (3 H, d, J = 9,2 Hz), 2,30 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 2,92 (3 H, s), 2,95 (3H, s), 2,98 - 3,09 (3 H, m), 5,55 (1H, t, J = 1,2 Hz), 6,08 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 6,32 - 6,34 (2 H, m), 6,42 - 6,42 (2 H, m), 7,9 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 7,6 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 412,10 (98,48%).

HPLC: 96,95% (254 nm).

5

**Compuesto CXC**

10

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXC):

Rendimiento: 30%

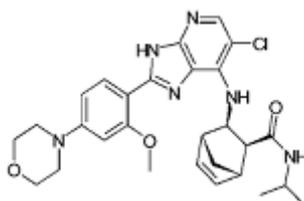
15 Nmr: (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (1H, d, J = 8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,60-2,62 (4H, m), 2,83 (1H, bs), 2,88 (1H, bs), 3,25-3,33 (4H, m), 3,76-3,92 (4H, m), 3,98 (3H, s), 5,0-5,2 (1H, m), 6,37 (2H, bs), 6,65 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,53 (1H, bs), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, bs), 12,30 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 509,10 (96,12%).

HPLC: 99,42% (254 nm).

20

25

**Compuesto CXCI**

30

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCI):

Rendimiento: 30%

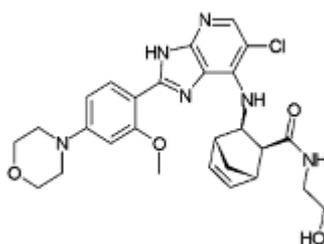
35 NMR: δ (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,38 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,79 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,71 (1H, d, J = 8 Hz), 2,86 (1H, bs), 3,13 (1H, bs), 3,38-3,42 (4H, m), 3,75-3,92 (5H, m), 4,04 (3H, s), 5,14 (1H, s), 5,32 (1H, s), 6,50 (1H, s), 6,65-6,70 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,26 (1H, s), 10,55 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 537,15 (96,12%).

HPLC: 98,01% (254 nm).

40

45

**Compuesto CXCI**

50

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCI):

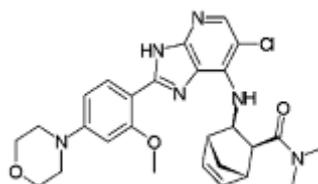
55

Rendimiento: 30%

60 NMR: δ (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,79-2,81 (1H, m), 2,88 (1H, s), 2,99-3,04 (2H, m), 3,10 a 3,19 (1H, m), 3,19-3,35 (6H, m), 3,80-3,95 (5H, m), 4,06 (3H, s), 5,18-5,37 (2H, m), 6,30-6,40 (2H, m), 6,49-6,57 (1H, m), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,0 (1H, bs). LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 539,05 (97,73%).

HPLC: 93,43% (220 nm).

65

**Compuesto CXCI**

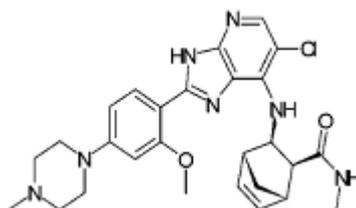
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCI):

Rendimiento: 26%

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,29 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,89 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,95-3,10 (3H, m), 3,25-3,35 (4H, m), 3,83-3,90 (4H, m), 4,03 (3H, s), 5,64 (1H, t, J = 9,6 Hz), 5,82 (1H, bs), 6,31-6,33 (1H, m), 6,44-6,50 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8 Hz), 10,53 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> - 523,15 (99,08%).

HPLC: 97,15% (254 nm).

**Compuesto CXCI**

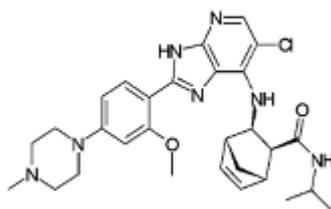
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (4-metil-piperazina-1-il) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N, N-ciclo dimetilbi- [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCI):

Rendimiento: 39%

NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,51-2,70 (4H, m), 2,82 (1H, s), 2,88 (4H, s), 3,00-3,30 (4H, m), 3,50-4,50 (7H, m), 5,10 a 5,20 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,50-6,90 (2H, m), 7,40 (1H, bs), 8,04 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1 H, s), 9,7 (1 H, bs), 12,37 (1 H, sa).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 521,95 (97,35%).

HPLC: 99,88% (220 nm).

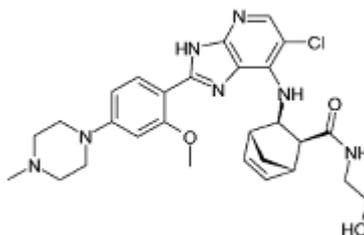
**Compuesto CXCV**

1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCV):

Rendimiento: 70%

NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, CDCl<sub>3</sub>): 0,38 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,0- 2,8 (10H, m), 2,87 (1H, s), 3,14 (1H, s), 3,35-3,42 (4H, m), 3,75-3,84 (1 H, m), 4,08 (3H, s), 5,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 5,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,19 a 6,28 (3H, m), 6,51 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,9 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 11,3 (1H, bs). LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 550,15 (96,19%).

HPLC: 95,24% (254 nm).



**Compuesto CXCVI**

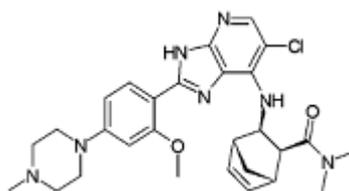
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCVI):

Rendimiento: 36%

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,7 a 1,8 (1H, m), 2,0-2,50 (4H, m), 2,55-2,70 (4H, m), 2,81 (1H, s), 2,83 (1H, s), 2,89 (1H, s), 3,0-3,10 (2H, m), 3,15 (1H, s), 3,20 a 3,30 (2H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 4,07 (3H, s), 5,10 a 5,25 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 6,30-6,40 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,80-6,90 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,3 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 552,30 (96,09%).

HPLC: 95,16% (254 nm).



**Compuesto CXCVII**

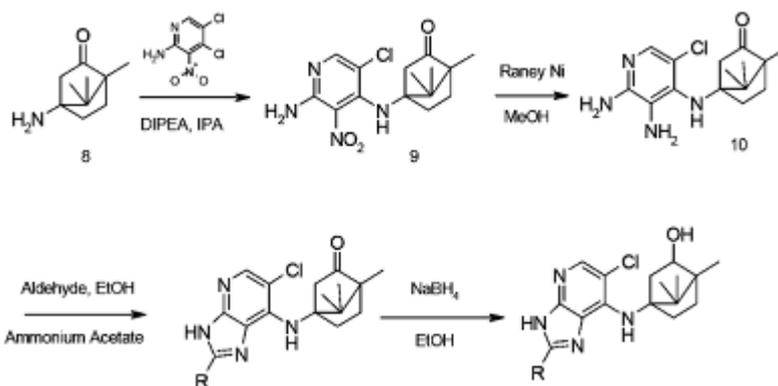
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CXCVII):

Rendimiento: 75%

NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,65 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 2,0-2,10 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,28 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,39 (3H, s), 2,50-2,68 (4H, m), 2,89 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,99-3,10 (3H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 4,06 (3H, s), 5,67 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,80-5,90 (1H, d, J = 10 Hz), 6,33 (1H, bs), 6,45 (1H, bs), 6,51 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,23 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 536,20 (99,05%).

HPLC: 96,06% (254 nm).



**Esquema 3**

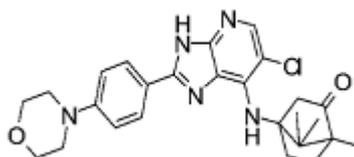
Síntesis de 4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridina-4-ilamino) 1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (9):

4-amino-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (8) (1,1 g, 5.29mmol)) y 4,5-dicloro-3-nitropiridina-2-amina ( 1 g,

4.81mmol) se tomaron en IPA (30 ml) y DIPEA (4,6 ml, 26.44mmol)) se añadió a la mezcla de reacción que se calentó luego a 60 ° C durante 24 horas cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a vacío. El producto puro (9) (1,63 g, 92%) se obtuvo como un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200). NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,44-1,54 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,90-2,20 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,47 (1H, dd, J = 3,2, 18,0 Hz), 2,88 (1H, d, J = 18.4Hz), 6,55 (2H, s), 7,85 (1H, s), 7,96 (1H, s) LCMS: (254 nm): [M + H] + 339,10 (86,27%)

Síntesis de 4-(2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) 1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (10):

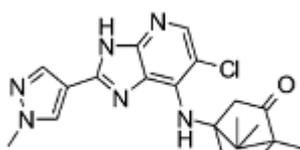
4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridina-4-ilamino) 1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (9) (1,5 g, 4.43mmol) se añadió a una suspensión de níquel Raney (1 g) tomada en MeOH (50 ml) y se hidrogenó durante 2 horas cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el lecho se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el producto (1,37 g, 77%) como un sólido de color gris claro. NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0,91 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,20-1,35 (1H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 2,6 a 2.18 (1H, m), 2,23 (1H, d, J = 18 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 3,6, 18,0 Hz), 7,20 (1H, s) LCMS: (254 nm): [m + H] + 309,10 (89,4%)



**Compuesto CXCVIII**

Síntesis de 4-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hep- tan-2-ona (26b) (Compuesto CXCVIII):

4-(2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) 1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (10) (300 mg, 0.971mmol), 4-morfolinaaobenzaldehyde (167 mg, 0.873mmol) se tomaron en EtOH (15 ml) a la que acetato de amonio (112 mg) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 48 h. LCMS crudo mostró que el producto deseado junto con rastros de material de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó bien con etanol para proporcionar el producto deseado (466mg, 23%) como un sólido amarillo. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,91 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,40 - 1,50 (1 H, m), 1,70 - 1,80 (2 H, m), 2,40-2,60 (1 H, m), 3,00-3,10 (1 H, m), 3,20 a 3.30 (4 H, m), 3,72-3,80 (5 H, m), 5,37 ( 1 H, s), 7,09 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1 H, s), 13,15 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 480,20 (95,88%) HPLC: 95,55% (220 nm)

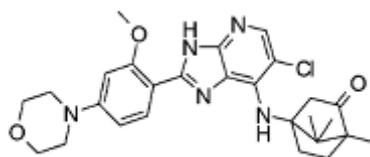


**Compuesto CXCVIX**

Síntesis de 4-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ona (Compuesto CXCVIX):

4-(2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) 1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ona (10) (380 mg, 1,23 mmol), 1- metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (135 mg, 1,23 mmol) se tomaron en EtOH (15 ml) a la que acetato de amonio (112 mg) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 48 h. LCMS crudo mostró que el producto deseado junto con rastros de material de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó bien con etanol para proporcionar el producto deseado (478 mg, 25%) como un sólido blanquecino. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,90 (3 H, s), 0,91 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,40 - 1,80 (3 H, m), 2,30 - 2,60 (1 H, m), 3,00-3,10 (1 H, m), 3,51-3,70 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 5,36 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 13,09 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 399,00 (96,43%). HPLC: 254 nm (94,06%)

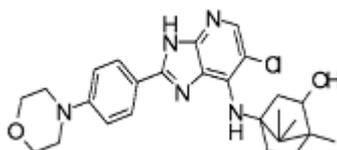
5

**Compuesto CC**

10 Síntesis de 4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaoifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (Compuesto CC):

15 4- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) 1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptan-2-ona (10) (300 mg, 0,97 mmol), 2-metoxi-4-morfolinaoibenzaldehyde (193 mg, 0.873mmol) se tomaron en EtOH (15 ml) a la que acetato de amonio se añadió (112 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 48 h. LCMS crudo mostró que el producto deseado junto con rastros de material de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó bien con etanol para proporcionar el producto deseado (495 mg, 24%) como un sólido blanquecino. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 0,91 (6 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,40-1,50 (1 H, m), 1,70-1,90 (2 H, m), 2,40-2,60 (1 H, m), 3,00-3,10 (1 H, m), 3,20-3,40 (4 H, m), 3,60-3,80 (5 H, m), 3,94 (3 H, s), 5,36 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 6,72 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1 H, s), 12,29 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 510,25 (98,08%). HPLC: (220 nm) 97,36%

25

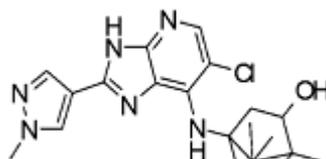
**Compuesto CCI**

30

35 Síntesis de 4-(6-cloro-2-(4-morfolinaoifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (Compuesto CCI):

40 A una suspensión de 4- (6-cloro-2- (4-morfolinaoifenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) 1,7,7-trimetilbicyclo [2.2 se añadió 0,1] heptan-2-ona (Compuesto CXCVIII) (100 mg, 0.208mmol) en etanol NaBH4 (78 mg, 2.08mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 16 horas cuando LCMS confirmó el consumo de material de partida y la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se dejó llegar a ta y se acidificó a pH 5. El disolvente se eliminó a continuación y el residuo se suspendió en agua y se filtró. El residuo se trituró con éter para proporcionar el producto deseado (47 mg, 47%) como un sólido blanco. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 0,88 (3 H, s), 0,91 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,00 - 1,60 (4 H, m), 2,80 - 2,90 (1 H, m), 03/15 a 03/25 (4 H, m), 3,60-3,70 (1 H, m), 3,70-3,80 (4 H, m), 4,80 (1 H, d, J = 4,4 Hz) , 5,26 (1 H, s), 7,10 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 13,04 (s, 1 H). LCMS (254 nm): [M + H] + 482,15 (88,07%). HPLC: 86,94% (220 nm)

45

**Compuesto CCII**

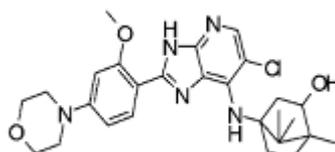
50

55 Síntesis de (4S)-4-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (CCII Compuesto):

60 A una suspensión de 4- (6-cloro-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -1,7 (90 mg, 0.228mmol) en etanol NaBH4 (85 mg, 2,26 mmol) se añadió, metilbicyclo 7-tri- [2.2.1] heptan-2-ona (Compuesto CXCVIII) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 16 h cuando LCMS confirmó el consumo de material y formación del producto deseado mirando. La mezcla de reacción se dejó llegar a ta y se acidificó a pH 5. El disolvente se eliminó a continuación y el residuo se suspendió en agua y se filtró. El residuo se trituró con éter para proporcionar el producto deseado (42 mg, 46%) como un sólido blanco. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 0,88 (3 H, s), 0,91 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,10 - 1,60 (4 H, m), 2,75 - 2,90 (1 H, m), 3,60-3,75 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,77 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 5,21 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 12,99 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 401,05 (96,59%). HPLC: 93,58% (220 nm)

65

5

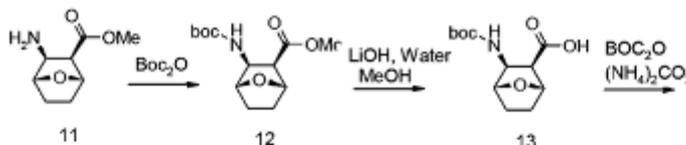


Compuesto CCIII

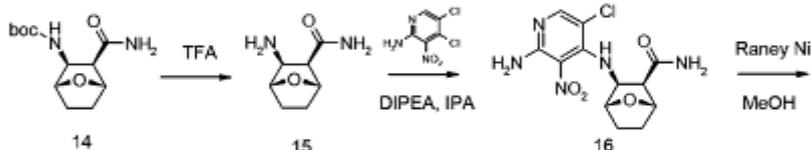
10 Síntesis 4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (Compuesto CCIII):

15 A una suspensión de 4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbiciclo (100 mg, 0.196mmol) en etanol NaBH<sub>4</sub> (74 mg, 1,96 mmol) se añadió [2.2.1] heptano-2-ona (Compuesto CC) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 16 horas cuando LCMS confirmó el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se dejó llegar a ta y se acidificó a pH 5. El disolvente se eliminó a continuación y el residuo se suspendió en agua y se filtró. El residuo se trituró con éter para proporcionar el producto deseado (44 mg, 43%) como un sólido de color verde claro. NMR: δ (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,89 (3 H, s), 0,91 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,00 - 1,60 (4 H, m), 2,70 - 2,90 (1 H, m), 3,20 a 3.30 (4 H, m), 3,60-3,70 (1 H, m), 3,70-3,80 (4 H, m), 3,97 (3 H, s), 5,35 (1 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,74 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 12,26 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 512,15 (91,18%). HPLC: (254 nm) 89,96% (220 nm)

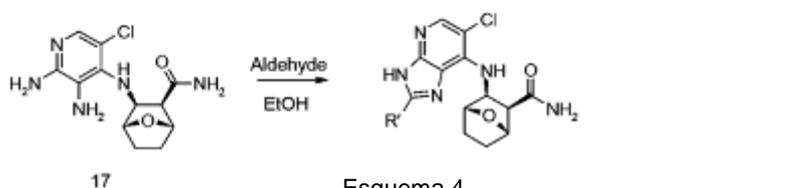
25



30



35



40

Esquema 4

45 (1S, 2R, 3S, 4R) metil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de etilo (12):

Una solución de (1S, 2R, 3S, 4R) metil 3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (11) (500 mg, 2,4 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,85 ml, 6 mmol) y BOC<sub>2</sub>O (0,66 ml, 2,88 mmol) en acetonitrilo se agitó a ta durante 2 h y después se calentó a 80 ° C durante 30 minutos cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. Se separó el acetonitrilo y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el compuesto deseado (600 mg, 92%) como un aceite incoloro.

50

1S, 2R, 3S, 4R)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (13):

55 (1S, 2R, 3S, 4R) metil 3-(tert-butoxicarbonilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (12) (600 mg, 2,2 mmol) se recogió en MeOH / H<sub>2</sub>O (3: 1) y LiOH (265 mg, 11 mmol) se añadió a 0 ° C. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y después se agitó a ta durante 16 h. MeOH se retiró y se añadió solución saturada de cloruro de amonio. Esto fue seguido por extracción con DCM. El extracto acuoso se acidificó a pH 3 usando HCl 1 N y extractado con DCM de nuevo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (450 mg, 87%) como un sólido blanquecino.

60

tert-butilo (1R, 2S, 3R, 4S)-3-carbamoil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilcarbamato de (14):

65 (1S, 2R, 3S, 4R)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (13) (44 mg, 0,17 mmoles) fue tomada en dioxano cuando piridina se añadió (1.7eq) seguido de la adición de BOC<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 min cuando se añadió NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta

durante 15 h cuando la TLC confirmó la formación de producto. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200mesh) para proporcionar el producto deseado (43 mg, 95%) como un aceite amarillo.

5 (1S, 2R, 3S, 4R) -3-amino-7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (15):

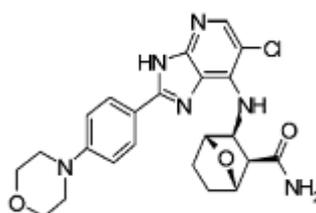
tert-butilo (1R, 2S, 3R, 4S) -3-carbamoil-7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-ilcarbamato de (14) (40 mg, 0.156mmol) fue tomada en DCM y se enfrió a 0 ° C cuando se añadió TFA (10 eq) y después la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3-4h cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. TFA se retiró y proporcionó el producto (40 mg, cuantitativo) como un aceite amarillo.

10 (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (2-amino-5-cloro-3-nitropiridina-4-ilamino) -7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (16):

15 (1S, 2R, 3S, 4R) -3-amino-7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (15) (170 mg, 0,67 mmol), 4,5-dicloro-3-nitropiridina- 2-amina (127 mg, 0,6 mmol), DIPEA (5.5eq) se tomaron en IPA y se calentó a 60 ° C durante 15 h cuando apareció un precipitado amarillo. El precipitado se filtró, se lavó bien con IPA y se secó para proporcionar el producto deseado, (198 mg, 34%).

20 1S, 2R, 3S, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) -7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (17):

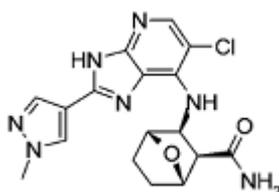
25 A una suspensión de níquel Raney (70 mg) en MeOH (25 ml) de (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (2-amino-5-cloro-3-nitropiridina- 4-ilamino) -7-oxabicyclo se añadió [2.2.1] heptano-2-carboxamida (16) (150 mg, 0.458mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el lecho se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el producto (131 mg, 96%) como un sólido blanco. LCMS (254 nm): [M + H] + 298,10 (99,9%)



35 **Compuesto CCIV**

40 Síntesis de (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (Compuesto CCIV):

45 (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) -7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (17) (300 mg, 0.971mmol), y 4-morfolinaaobenzaldehído (167 mg, 0.873mmol) se tomaron en EtOH (15 ml) a la que amonio de etilo (112 mg) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 48 h. LCMS crudo mostró que el producto deseado junto con rastros de material de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó bien con etanol caliente para dar el producto deseado (466mg, 23%) como un sólido amarillo. NMR: δ (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 1,50-1,80 (4 H, m), 2,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 3,23 (4 H, s), 3,76 (4 H, s), 4,33 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 4,57 (1 H, s), 5,49 (1 H, t, J = 8,8 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1 H, s), 7,62 (1 H, s), 7,91 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 12,96 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 469,15 (95,56%) HPLC: 91,64% (220 nm).

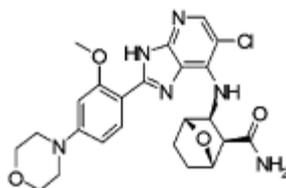


55 **Compuesto CCV**

60 Síntesis de (1S,2R,3S,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptano-2-carboxamida (Compuesto CCV):

65 (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) -7-oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (17) (90 mg, 0.302mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (30 mg, 0.272mmol) se tomaron en EtOH (15 ml) a la que se añadió acetato de amonio (35 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 48 h. LCMS crudo mostró que el

producto deseado junto con rastros de material de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó bien con etanol caliente para proporcionar el producto deseado (70 mg, 41%) como un sólido blanco. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40-1,80 (4 H, m), 2,92 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 3,92 (3 H, s), 4,28 (1 H, s), 4,56 (1 H, s), 5,40-5,55 (1 H, m), 6,82 (1 H, s), 7,14 (1 H, s), 7,1 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 8,23 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 388,05 (98,20%). HPLC: 92,71% (220 nm)

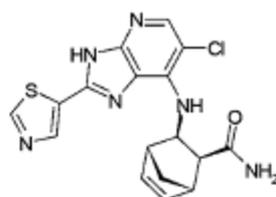


**Compuesto CCVI**

Síntesis de (1S, 2R, 3S, 4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto CCVI):

(1S, 2R, 3S, 4R)-3-(2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (17) (140 mg, 0,47 mmol), 2-metoxi-4-morfolinaobenzaldehído (93 mg, 0,42 mmol) se tomaron en EtOH (15 ml) al que se añadió acetato de amonio (40 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ° C durante 48 h. LCMS crudo mostró que el producto deseado junto con rastros de material de partida. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó bien con etanol caliente para dar el producto deseado (120 mg, 51%) como un sólido blanquecino. NMR:  $\delta$  (1H, 400M Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,50-1,80 (4 H, m), 2,95 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 3,27 (4 H, bs), 3,76 (4 H, bs), 3,96 (3 H, s), 4,32 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 4,57 (1 H, s), 5,51 (1 H, t, J = 4,4 Hz), 6,63 (1 H, s), 6,69 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,91 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 12,14 (1 H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 499,00 (100%). HPLC: (254 nm) 97,68%.

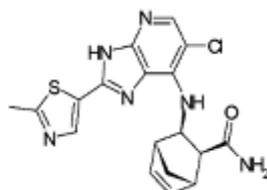
En una manera similar como para la síntesis del Compuesto CXCVII (Esquema 2), se sintetizaron los siguientes compuestos:



**Compuesto CCVII**

Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(tiazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (Compuesto CCVII):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,61 (1H, d, J = 8 Hz), 2,70 (1H, s), 2,89 (1H, s), 5,00 (1H, t, J = 8 Hz), 6,29-6,37 (2H, m), 7,15-7,33 (2H, m), 7,78 (1H, bs), 7,97 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,18 (1H, s), 13,56 (1H, sa). LCMS (254 nm): [M + H] + 386,95 (91,69%). HPLC: 90,16% (220 nm)



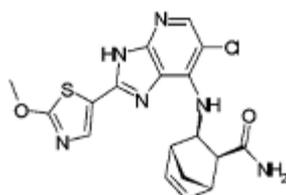
**Compuesto CCVIII**

Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metil-tiazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCVIII):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 1,34 (1H, d, J = 8 Hz), 2,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,50-2,60 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,70 (1H, s), 2,85 (1H, s), 5,13 (1H, t, J = 8 Hz), 6,30-6,40 (2H, m), 6,71 (1H, bs), 7,14 (1H, bs), 7,72 (1H, bs), 7,81 (1H, s), 8,10 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 400,9 (93,39%).

HPLC: 94,77% (220 nm).



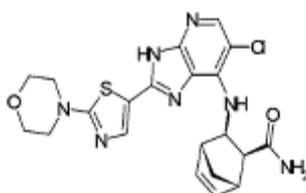
**Compuesto CCIX**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metil tiazol-5-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCIX):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 1,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,73 (1H, bs), 2,87 (1H, bs), 4,09 (3H, s), 4,94 (1H, t, J = 8 Hz), 6,33 (2H, bs), 7,20 a 7,30 (2H, m), 7,76 (1H, bs), 7,87 (1H, s), 7,93 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 417,05 (98,01%).

HPLC: 97,37% (220 nm).



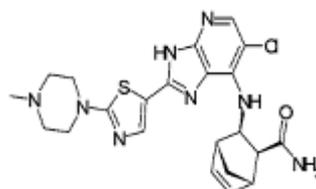
**Compuesto CCX**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-morfolino tiazol-5-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina 7-ilamino) biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCX):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 1,34 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,73 (1H, bs), 2,87 (1H, bs), 3,46-3,54 (4H, m), 3,70-3,76 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 8 Hz), 6,33 -6,36 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, bs), 7,76 (1H, bs), 7,88-7,90 (2H, m), 13,22 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 471,95 (99,96%).

HPLC: 98,73% (220 nm).



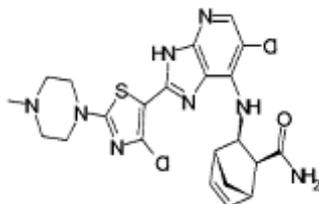
**Compuesto CCXI**

Síntesis de (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-(4-metilpiperazina-1-il) tiazol -5-il) -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXI):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 1,33-1,34 (1H, m), 2,28 (1H, s), 2,44 (3H, s), 2,49-2,51 (4H, m), 2,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,73 (1H, s), 2,87 (1H, s), 3,49-3,51 (4H, m), 4,96 (1H, s), 6,33-6,37 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,88 (2H, s), 13,14 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H] + 485,05 (98,19%).

HPLC: 94,77% (254 nm).



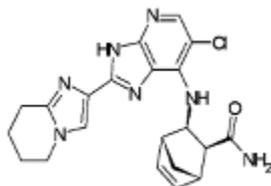
**Compuesto CCXII**

Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-il)tiazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXII):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,16 a 2,30 (4H, m), 2,40-2,50 (4H, m), 2,57 (1H, d, J = 8 Hz), 2,75 (1H, s), 2,87 (1H, s), 3,49 (4H, bs), 4,97 (1H, t, J = 8 Hz), 6,33 (1H, bs), 6,35 (1H, bs), 7,25 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,93 (1H, s), 12,5 (1H, sa).

LCMS (254 nm): [M + H] + 519,00 (96,87%).

HPLC: 96,32% (220 nm).



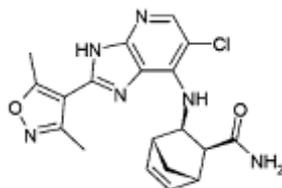
**Compuesto CCXIII**

Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXIII):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,92-2,22 (4H, m), 2,11 (2H, s), 2,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 2,60-2,64 (2H, m), 2,84 (1H, s), 2,92-3,11 (2H, m), 3,08 (1H, s), 4,40-4,43 (2H, m), 5,17 (1H, t, J = 8 Hz), 6,19-6,33 (1H, m), 6,34-6,35 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,91 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 424,00 (99,69%).

HPLC: 94,37% (220 nm).

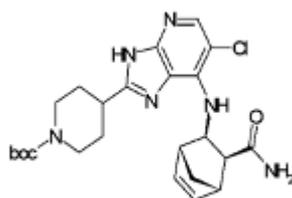


**Compuesto CCXIV**

Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridina-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXIV):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,47 (3H, s), 2,58 (1H, d, J = 8 Hz), 2,63 (3H, s), 2,77 (1H, s), 2,86 (1H, s), 5,14 (1H, t, J = 8 Hz), 6,1 a 6,47 (2H, m), 7,23 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,97 (1H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 399,30 (100%).

HPLC: 98,17% (254 nm).

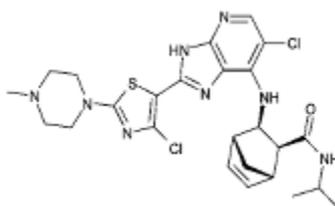
**Compuesto CCXV**

Síntesis de tert-butílico del ácido 4- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbomoilbiciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidazo [4,5- b] piridina-2-il) piperidinainaa-1-carboxilato de etilo (Compuesto CCXV):

RMN:  $\delta$  (1H, 400M Hz, DMSO-d6): 1,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,37 (9H, s), 1,56-1,70 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,64 (1H, s), 2,82 (1H, s), 2,89-3,0 (4H, m), 5,03 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,21 a 6,29 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,84 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 487,20 (96,90%).

HPLC: 95,48% (254 nm)

**Compuesto CCXVI**

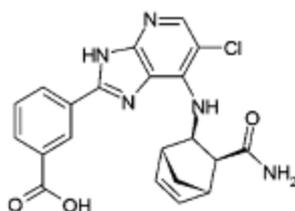
(1S,2S,3R,4R)-3-((6-cloro-2-(4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-il)tiazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il)amino)-N-isopropil biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXVI):

Rendimiento: 13%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl3): 1,12 (d, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,19 (d, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,58 (d, 1 H, J = 10,0 Hz), 1,60-2,10 (m, 1 H), 2,29 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 2,45 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 2,91 (s, 3 H), 3,02 (s, 1 H), 3,10-3,60 (m, 4 H), 3,80-4,20 (m, 4 H), 4,76 (s, 1 H), 4,96 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,36 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H).

LCMS (254 nm): [M + H] + 561,10.

HPLC: 96%.

**Compuesto CCXVII**

Síntesis de 3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il) benzoico (Compuesto CCXVII):

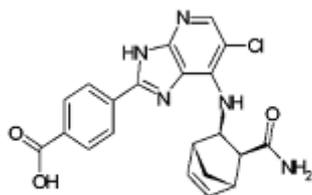
Rendimiento: 55,5%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,40 (1H, d, J = 8 Hz), 2,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,89 (1H, s), 2,93 (1H, s), 5,11 (1H, t, J = 8 Hz), 6,30-6,50 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,60-7,85 (3H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,82 (1H, s), 13,67 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H] + 424,05 (99,3%).

HPLC: 99,37% (220 nm).

Síntesis de 4-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il) benzoico (Compuesto CCXVIII):



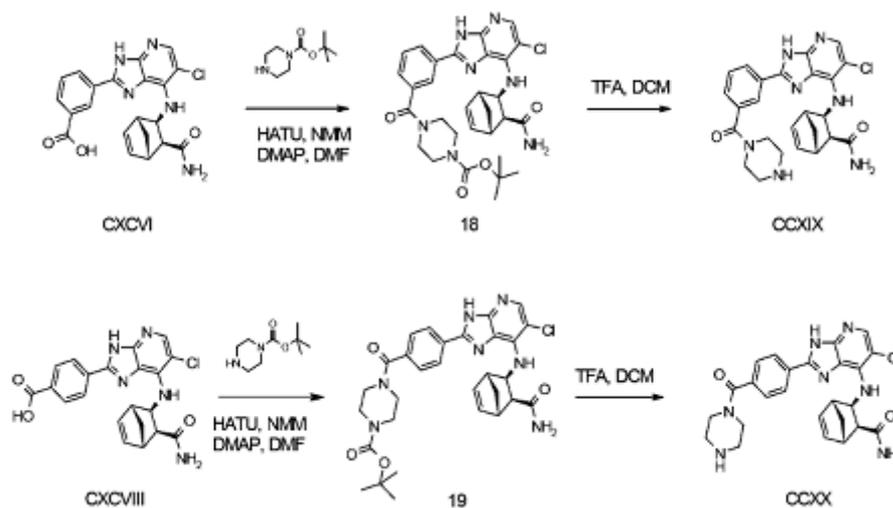
Compuesto CCXVIII

Rendimiento: 58%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, d, J = 8 Hz), 2,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 5,17 (1H, t, J = 8 Hz), 6,30-6,50 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,09 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz), 13,47 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 424,00 (99,3%).

HPLC: 98,70% (254 nm), 96,65% (220 nm).

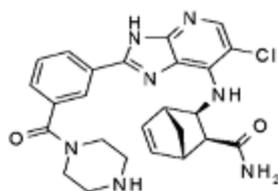


Esquema 5

tert-butilo 4-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)benzoil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo (18):

A una solución del Compuesto CXCXVII (100 mg, 0,235 mmol) en DMF (2 ml), tert-butilo piperazinaa-1-carboxilato de metilo (48 mg, 0,259mmol), HATU (106 mg, 0,282mg), NMM (60 mg, 0,587mmol), DMAP (3 mg, 0,0235mmol). RM se agitó a TA durante 16 h. RM se concentró y la purificación en columna de producto bruto produjo puro (60 mg, 44%) en forma de sólido blanco.

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 592,15 (79,87%).



Compuesto CCXIX

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(piperazinaa-1-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXIX):

tert-butílico del ácido 4-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridinaa-2-il)benzoil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo (18) (160 mg, 0,27 mmol) se disolvió en 2 ml de solución de TFA 20% en DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de 6 h, DCM se evaporó y el residuo se trituró con éter para obtener el producto deseado (75 mg, 56% de rendimiento)

como un sólido de color marrón claro higroscópico.

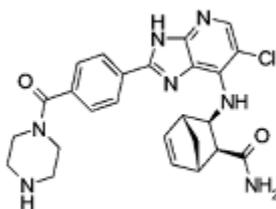
NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD3OD): 1,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,30 (1H, d, J = 8 Hz), 2,76 (1H, d, J = 8 Hz), 2,96- 3,20 (6H, m), 3,40-4,20 (4H, m), 5,28 (1H, bs), 6,40-6,50 (2H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,63-7,75 (2H, m), 8,09 (1H, bs), 8,25 (1H, sa). LCMS (254 nm): [M + H] + 492,05 (95,46%).

5 HPLC: 93,6% (254 nm).

Tert-butilo 4-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il) benzoil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo (19):

10 A una solución del Compuesto CXC VIII (100 mg, 0,235 mmol) en DMF (2 ml), tert-butilo piperazinaa-1-carboxilato de metilo (48 mg, 0,259mmol), HATU (106 mg, 0,282mg), NMM (60 mg, 0,587mmol), DMAP (3 mg, 0,0235mmol). RM se agitó a TA durante 16 h. RM se concentró y la purificación en columna de producto puro que ofrece en bruto (32,44%) como LCMS (254 nm): [M + H] + 592,0 (44,65%).

15



**Compuesto CCXX**

25

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(piperazinae-1-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (CCXX):

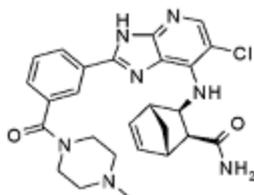
30 De manera análoga al compuesto CCXIX, tert-butílico del ácido 4-(3-(7-((1R, 2R, 3S, 4S)-3-carbomoilbiciclo[2.2.1] hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b] se hizo reaccionar piperazinaa-1-carboxilato de metilo (19) para producir el compuesto deseado. (90,90%).

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 8 Hz), 2,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,82 (1H, bs), 2,91 (1H, bs), 3,19 (4H, bs), 3,3 a 3,8 (4H, m), 5,10 a 5,30 (1H, m), 6,30-6,60 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,79 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,87 (1H, bs), 13,48 (1H, s).

35 LCMS (254 nm): [M + H] 492 (99,86%).

HPLC: 99,43% (254 nm), 99,16% (220 nm).

40



**Compuesto CCXXI**

45

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(4-metilpiperazinae-1-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXII):

50

A una solución del Compuesto CXC VII (100 mg, 0,235 mmol) en DMF (2 mL), 1-metilpiperzina (22 mg, 0,259 mmol), HATU (106 mg, 0,282mg), NMM (60 mg, 0,587mmol), DMAP ( se añadieron 3 mg, 0,0235mmol). RM se agitó a TA durante 16 h. RM se concentró y la purificación en columna de producto puro que ofrece en bruto (80 mg, 54,7%) en forma de sólido blanco.

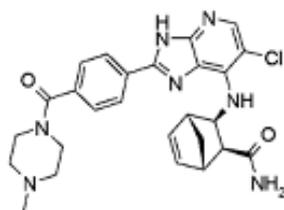
55

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8 Hz), 2,22 (1H, d, J = 8 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8 Hz), 2,84 (4H, s), 3,10-3,52 (4H, m), 3,70-4,60 (4H, m), 5,12 (1H, t, J = 8 Hz), 6,39 (2H, s), 7,28 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,82 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,24 (2H, m), 10,14 (1H, bs), 13,6 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 506,05 (100,0%).

60 HPLC: 97,97% (254 nm).

65



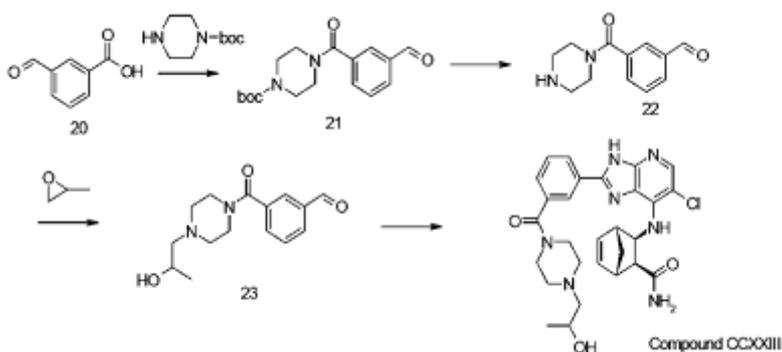
Compuesto CCXXII

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazinae-1-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXII):

De manera análoga al Compuesto CCXXI, CXCVIII compuesto se hizo reaccionar con 1-Metilpiperzine para dar el compuesto deseado (33,47%).

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,10-2,70 (5H, m), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 3,20 -4,20 (8H, m), 5,16 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,20-6,50 (2H, m), 7,20-7,35 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,5 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 506,15 (98,58%). HPLC: 94,42% (254 nm), 91,11% (220 nm).



Esquema 6

tert-butílico del ácido 4- (3-formilbenzoil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo (21):

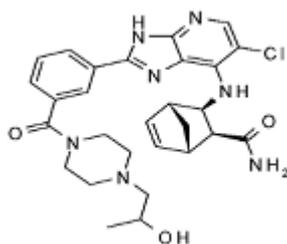
A una solución de 3-formilbenzoico ácido (600 mg, 3,99 mmol) en DCM (12 ml) se añadieron tert-butil-piperazinaa 1-carboxilato de etilo (818.8mg, 4,40 mmol), HATU (1,82 g, 4,80 mmol), NMM (1,1 ml, 9,99mmol) y DMAP (49 mg, 0,39 mmol) a 0 ° C. La reacción se agitó a TA durante 16 h. El análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía en columna de material bruto proporcionó producto puro tert-butílico del ácido 4- (3-formilbenzoil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo como sólido blanquecino (990 mg, 78%).

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 3,2-4,0 (8H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,90 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,03 (1H, s).

3- (4- (2-hidroxipropil) piperazinaa-1-carbonil) benzaldehído (23):

A una solución de tert-butil-4- (3-formilbenzoil) piperazinaa-1-carboxilato de etilo 21 (700 mg, 2 mmol 2.) en DCM se le añadió TFA (5 ml) (1,75 ml, 1,54 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de 3 h, RM se lavó con solución al 10% de bicarbonato de sodio y se concentró. El material bruto se disolvió en metanol (4 ml) y óxido de propileno (892 mg, 15,3 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 ° C durante 15 h. El análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y la purificación del material bruto por cromatografía en columna (3% de MeOH / DCM, sílice (230-400)) dio el producto como blanco sólido pegajoso (100 mg, 16,4%).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> 276.90 (99.85%).



Compuesto CCXXIII

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(4-(2-hidroxiopropil) piperazina-1-carbonil) fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXIII):

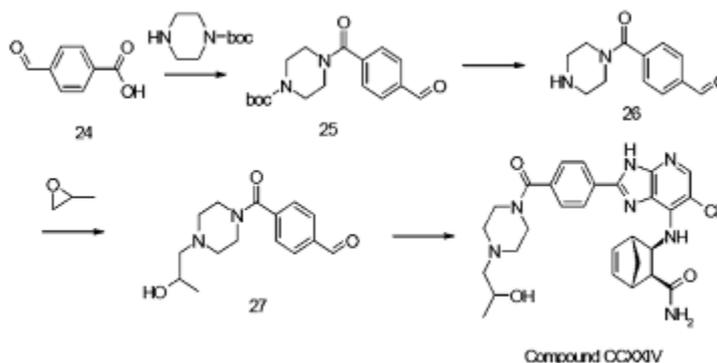
Una suspensión de 3-(4-(2-hidroxiopropil) piperazina-1-carbonil) benzaldehído 23 (124 mg, 0,44 mmol), (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (120 mg, 0,40 mmol), acetato de amonio (47,35 mg, 0,61 mmol) en etanol (2,5 ml) se calentó a 70 ° C durante 16 h. La reacción se monitorea por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró entonces titulado con éter diisopropílico para proporcionar el producto como un sólido amarillo (55%).

MP: 183 ° C.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,05 (3H, d, J = 6 Hz), 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,1 a 2,4 (5H, m), 2,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,82 (1H, s), 2,90 (1H, s), 3,1-4,0 (5H, m), 4,35 (2H, d, J = 3,6 Hz), 5,16 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,38 (2H, bs), 7,2 a 7,3 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, bs), 7,97 (1H, s), 8,16 (1H, bs), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H] + 550,0 (96,75%).

HPLC: (254 nm) 94,24%.



Esquema 7

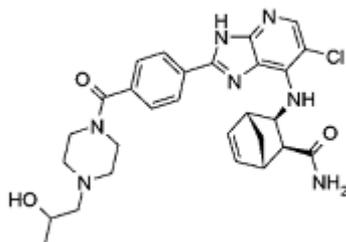
tert-butílico del ácido 4-(4-formilbenzoil) piperazina-1-carboxilato de metilo (25):

En una forma análoga a 21, ácido 4-formilbenzoico (600 mg, 3,99mmol) se hizo reaccionar con tert-butyl piperazina-1-carboxilato de etilo (818,8mg, 4,40 mmol) para dar el producto deseado en forma de sólido de color blanquecino (1,1 g, 86,6%).

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (9H, s), 3,2-4,0 (8H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,0 Hz), 10,03 (1H, s).

4-(4-(2-hidroxiopropil) piperazina-1-carbonil) benzaldehído (27):

De una manera análoga a 23, tert-butílico del ácido 4-(4-formilbenzoil) se hizo reaccionar piperazina-1-carboxilato de etilo 26 (500 mg, 1,57 mmol) en DCM (10 ml) con TFA (1,17 ml, 15,72 mmol) para proporcionar el producto como un sólido blanco pegajoso. Rendimiento: 31,4%. LCMS (254 nm): [M + H] + 276,95 (94,96%).

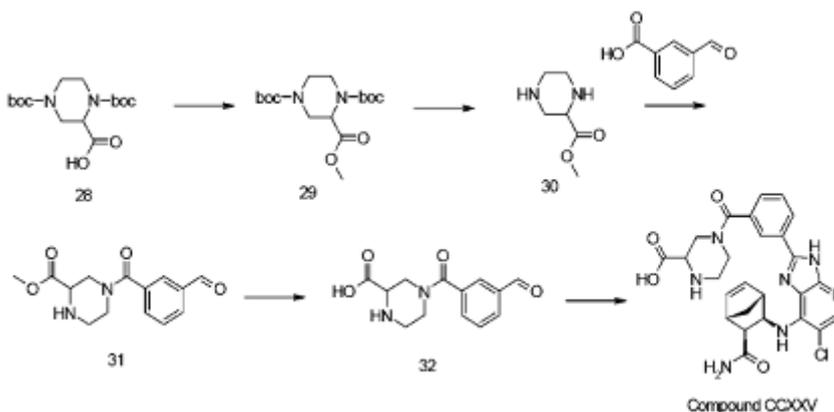


Compuesto CCXXIV

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-(2-hidroxiopropil) piperazinae-1-carbonil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXIV):

De manera análoga al Compuesto CCXXIII. (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) 206iridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (238 mg, 0,81 mmol) se hizo reaccionar con 4- (4- (2-hidroxiopropil) piperazinaa 1-carbonil) benzaldehído 4 (246 mg, 0,89 mmol) para dar el producto (Compuesto CCXXIV) como un sólido amarillo (80 mg, 18%). NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,04 (3H, d, J = 6 Hz), 1,39 (1H, d, J = 8 Hz), 2,1 a 2,4 (5H, m), 2,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 3,2 hasta 3,9 (5H, m), 4,34 (2H, d, J = 4 Hz), 5,17 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,3 a 6,5 (2H, m), 7,2 a 7,3 (2H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, bs), 7,98 (1H, s), 8,19 (2H, d, J = 8 Hz). MP: 224 ° C.

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 550,12 (93,48%). HPLC: (254 nm) 99,12%.



Esquema 8

1,4-di-tert-butil 2-metil piperazinaa-1,2,4-tricarboxilato (29):

A una solución de 1,4-bis (tert-butoxicarbonil) piperazinaa-2-carboxílico (2,5 g, 7,56 mol) en acetonitrilo (25 ml) se Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,93 g, 12,06 mol) con agitación a RT. Después de 15 min, se añadió MeI (2,34 g, 16,48 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h. La reacción se controló por TLC. Cuando SM se terminó, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y filtrado se concentró. La cromatografía en columna de material bruto dio el producto 1,4-di-tert-butilo 2-metil piperazinaa-1,2,4-tricarboxilato (29) como un sólido blanco (2,35 g, 90%).

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (18H, s), 2,6 a 3,5 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,8-5,0 (3H, m).

4- (3-formilbenzoil) piperazinaa-2-carboxílico (32):

A una solución de 1,4-di-tert-butil 2-metil piperazinaa-1,2,4-tricarboxilato de 29 (1,0 g, 2,9 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (2,31 g, 20,3 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h. El análisis por TLC indicó la conversión completa de SM. La reacción se concentró para eliminar el exceso de TFA y sólido pegajoso así obtenido fue tomada en DCM (20 ml). A esta suspensión, se añadieron HATU (1,65 g, 4,34 mmol), NMM (293 mg, 2,9 mmol), ácido 3-formilbenzoico (435 mg, 2,9 mmol) y DMAP (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua; capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El sólido pegajoso así obtenido se añadió a una solución de NaOH (65 mg, 1,6 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 7 h. La reacción se controló por TLC. Cuando SM se consumió completamente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El sólido se suspendió en agua y se acidificó a pH 6 utilizando HCl 1 N. La suspensión se filtró y el precipitado

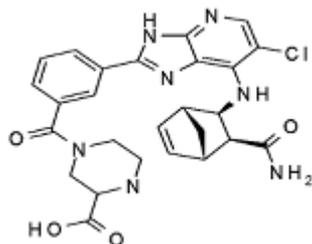
se trituró con etanol para dar 766 mg (20%) de 4- (3-formilbenzoil) ácido piperazinaa-2-carboxílico sólido 32 como pegajosa.

LCMS (254 nm): [M + H] + 276,95 (100%).

5

10

15



**Compuesto CCXXV**

4-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il )benzoil )-2-carboxílico ácido piperazinaa (Compuesto CCXXV):

20 De una manera análoga a CCXXIII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno -2-carboxamida 6 (150 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar con 4- (3-formilbenzoil) ácido piperazinaa-2-carboxílico 32 (147 mg, 0,56 mmol) a Ccxxv proporcionó el Compuesto (30 mg, 16,4%) como un sólido amarillo.

M.P: 261 ° C

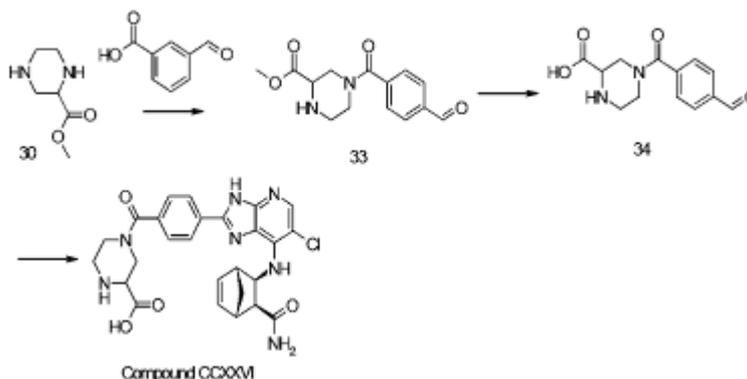
25 NMR: δ (1H, 400 MHz, DMSO-d6 - intercambio de D2O): 1,37 (1H, d, J = 8 Hz), 2,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,60 (2H, d, J = 8 Hz) , 2,78 (1H, s), 2,87 (1H, s), 2,9-3,0 (1H, m), 3.1 hasta 3.8 (6H, m), 5,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6.3 a 6.5 (2H , m), 7.5 a 7.7 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,0-8,3 (2H, m). LCMS (254 nm): [M + H] + 536,15 (98,57%).

HPLC: (254 nm) 91,79%.

30

35

40



Esquema 9

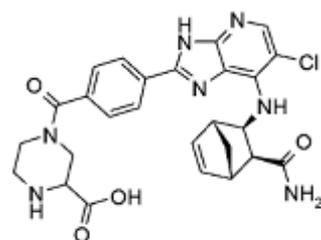
45

4- (4-formilbenzoil) piperazinaa-2-carboxílico (34):

50 En una forma análoga a 32 1,4-di-tert-butil 2-metil piperazinaa-1,2,4-tricarboxilato de 29 (1,0 g, 2,9 mmol) se hizo reaccionar para dar 766 mg (22%) del deseado compuesto como sólido pegajoso. LCMS (254 nm): [M + H] + 276,95 (75,82%).

55

60



**Compuesto CCXXVI**

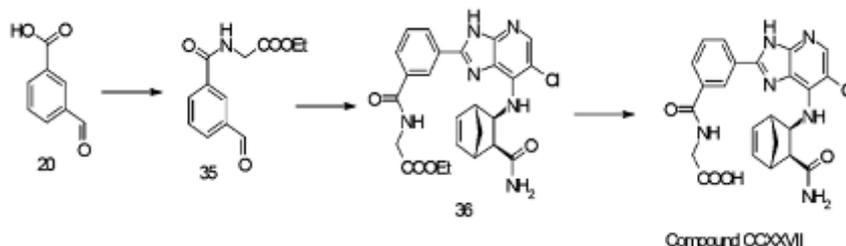
4-(4-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]209iridina-2-il )benzoil ) piperazinaa-2-carboxílico (Compuesto CCXXVI):

65

De una manera análoga a CCXXIII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) piridina [2.2.1] hept-

5-eno -2-carboxamida 6 (150 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar con 4- (4-formilbenzoil) ácido piperazinaa-2-carboxílico 34 (147 mg, 0,56 mmol) para dar CCXXVI El compuesto (30 mg, 11%) como un sólido amarillo.

RMN:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 2,96 (1H, t, J = 11,6 Hz), 3,01-4,0 (6H, m), 5.1 hasta 5.2 (1H, m), 6,30-6,40 (2H, m), 7.2 a 7.3 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1H, bs), 7,80 (1H, s), 8,22 (2H, d, J = 8 Hz) , 13,46 (1H, bs).  
LCMS (254 nm): [M + H] + 536,30 (94,14%). HPLC: 94,64% (254 nm), 95,68% (220 nm).



Esquema 10

Etil 2- (3-formil benzamido) acetato de etilo (35):

A una solución de ácido 3-formilbenzoico 20 (0,1 g, 0,819 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron éster glycine de etilo (0,13 g, 0,98 mmol), HATU (0,37 g, 0,98 mmol), y NMM (0,2 g, 2,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió en columna para dar acetato de 2- (3-formil benzamido) acetato 35 (146 mg).

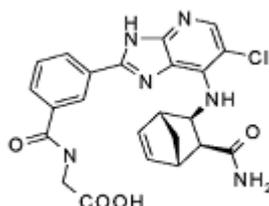
Rendimiento: 76%.

LCMS (254 nm): [M + H] 235,95 (96,35%).

Etil 2-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]210iridina-2-il) benzamido) acetato de etilo (36):

De una manera análoga a CCXXIII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) 210iridina [2.2.1] hept-5-eno -2-carboxamida (150 mg, 0,51 mmol) y acetato de 2- (3-formil benzamido) acetato de etilo 35 (143 mg, 0,612 mmol) se hicieron reaccionar a acetato proporcionó 2- (3- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbomolibiciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) - 6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] 210iridina-2-il) benzamido) acetato de etilo 36 (120 mg, 46,3 %).

LCMS (254 nm): [M + H] + 509,10 (67,7%).



Compuesto CCXXVII

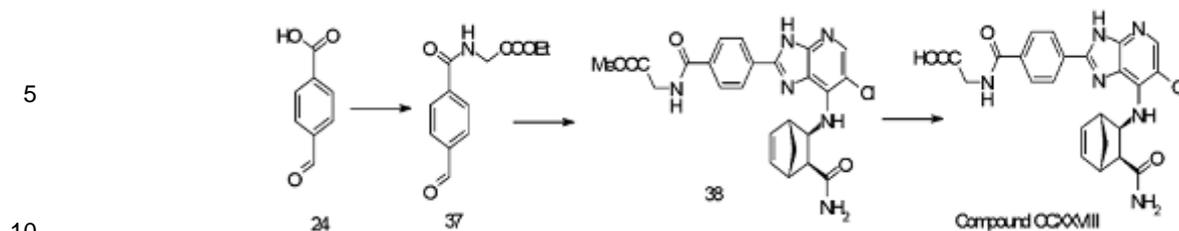
2-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]211iridina-2-il) benzamido) acético (Compuesto CCXXVII):

NaOH (19 mg, 0,471mmol) fue tomada en MeOH / H2O (2: 1; 3 ml) y el compuesto 36 (120 mg, 0,235 mmol) añadido. La mezcla de reacción se calentó a 70 ° C y se agitó durante 1 h. LCMS indicó el consumo completo del material de partida.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido así obtenido se suspendió en H2O y se acidificó con HCl 1 N a pH 2. La solución se filtró y precipitó se trituró con etanol para dar el producto deseado Compuesto CCXXVII en forma de un sólido blanco (113 mg , 68%).

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6 intercambio D2O): 1,38 (1H, d, J = 8 Hz), 2,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,63 (1H, d, J = 8 Hz), 2,88 (1H, s), 3,81 (1H, s), 3,81 (2H, s), 5,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,35-6,40 (1H, m), 6,46-6,51 (1H, m), 7,20 a 7,30 (1H, m), 7,64 (1H, t, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 8,66 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 481,20 (97,79%). HPLC: 95,91% (254 nm), 95,83% (220 nm).



Esquema 11

Metil 2- (4-formil benzamido) acetato (37):

15 En una manera análoga a 35, ácido benzoico 4-formil 24 (1,0 g, 6,66 mmol) se hizo reaccionar con éster metílico de glicina (653 mg, 7,33 mmol) para dar 1,2 g (81%) de 2- (4 -formil benzamido) acetato 37 como un sólido (81% blanquecino). LCMS (254 nm): [M + H] + 221,80 (99,81%)

Metil 2- (4- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoiil biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidazo [4, 5-b] 212iridina- 2-il) benzamido) acetato de etilo (38):

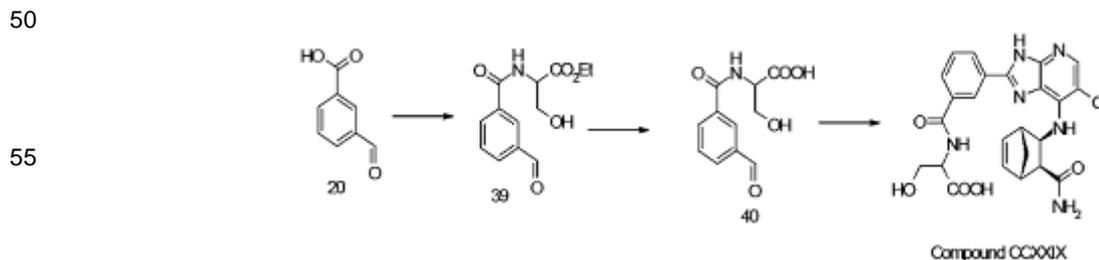
20 En una forma análoga a 36, 2- (4-formil benzamido) acetato de etilo 37 (226 mg, 1,02 mmol) y (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina -4-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (300 mg, 1,02 mmol) se hicieron reaccionar para obtener 120 mg (24%) de 2- (4- (7 - ((1R , 2R, 3S, 4S) -3-biciclo carbamoiil [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) - 6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] 212iridina-2-il) benzamido) acetato de 38 como un sólido de color blanquecino. LCMS (254 nm): [M + H] + 509,15 (47,48%)

**Compuesto CCXXVIII**2-(4-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbamoiilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)benzamido) acético (Compuesto CCXXVIII):

40 De manera análoga al Compuesto CCXXVII, 38 (120 mg, 0.235 mmol) se hizo reaccionar en para dar 60 mg (53%) de CCXXVIII compuesto como un sólido de color blanquecino.

M.P: 291 ° C.

45 NMR: δ (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 3,93 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,18 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,3 a 6,5 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, bs), 7,99 (1H, s), 8,02 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,88 (1H, bs), 13,44 (1H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 481,15 (95,56%). HPLC: 94,57% (220 nm).



Esquema 12

Etil-2- (3-formilbenzamido) -3-hidroxipropano (39):

65 En una forma análoga a 35, ácido benzoico 3-formil 20 (1,0 g, 6,66 mmol) se hizo reaccionar con acetato de 2-amino-3- hidroxipropanoato (975mg, 7,33 mmol) para dar 650 mg (36%) de 39 como un sólido blanquecino pegajoso.

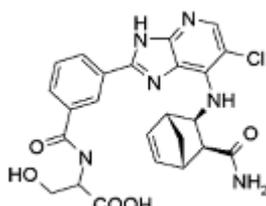
LCMS (254 nm): [M + H] + 266,00 (93,64%).  
Rendimiento-36%.

Etil 2- (3-formil benzamido) -3- ácido hidroxipropanoico (40):

A una solución de compuesto 39 (200 mg, 0,75 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH (120 mg, 3.01mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. ° C durante 4 h. verificado TLC, material consumido de partida, ajustar el pH hasta 6 con 50% de HCl y se concentró a vacío para obtener 178 mg (100%) de un sólido blanco.

LCMS (254 nm): LCMS (254 nm): [M + Na] + 260,05 (87,03%).

Rendimiento-100%.



**Compuesto CCXXIX**

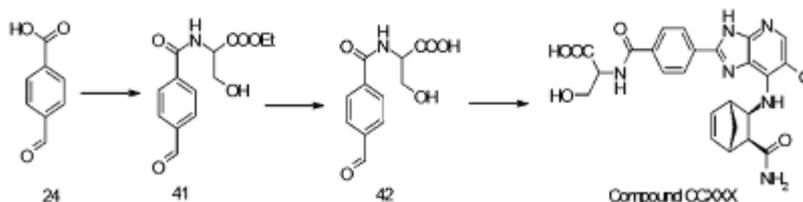
2-(3-(7-(((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo(2.2.1)hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo(4,5-b)piridina-2-il)benzamido) -3-hidroxipropanoic ácido (Compuesto CCXXIX):

De manera análoga al Compuesto CCXXIII, acetato de 2- (3-formil benzamido) -3-hidroxipropanoico ácido (178 mg, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3 diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-ccarboxamida (198 mg, 0,67 mmol) para obtener 58 mg (16%) CCXXIX compuesto como un sólido amarillo.  
M.P: 243 ° C.

LCMS (254 nm): LCMS (254 nm): [M + H] + 511,10 (95,14%).

HPLC: 86,64% (254 nm).

NMR: δ (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 2,5 a 4.1 (5H, m), 5,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6.3 a 6.5 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, t), 7,92 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,96 (1H, s), 8,06 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,68 (1H, s).



**Esquema 13**

Etil 2-(4-formil benzamido) -3-hidroxipropanoato (41):

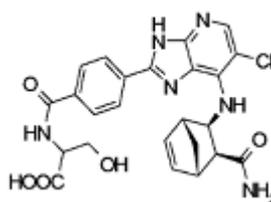
En una forma análoga a 39, ácido benzoico 4-formil (24) (1,0 g, 6,66 mmol) y acetato se hicieron reaccionar 2-amino-3-hidroxipropilmetilcelulosa panoate (975mg, 7,33 mmol) para dar 600 mg (34%) de 41 como un sólido pegajoso de color blanquecino.

LCMS (254 nm): LCMS (254 nm): [M + H] + 266,05 (98,80%).

2- (4-formil benzamido) -3-ácido hidroxipropanoico (42):

En una forma análoga a 40, se hizo reaccionar 41 (200 mg, 0,75 mmol) para obtener 157 mg (88%) un sólido blanco.

LCMS (254 nm): LCMS (254 nm): [M + H] + 238,0 (83,69%).



**Compuesto CCXXX**

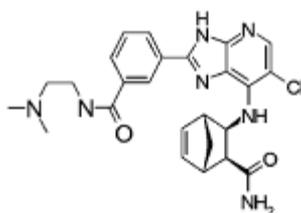
2-(4-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo(2.2.1)hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo(4,5-b)piridina-2-il)benzamido) -3-hidroxiopropanoico ácido (Compuesto CCXXX)

5 De una manera análoga a CCXXIII, acetato de 2-(4-formil benzamido) -3-hidroxiopropanoico (157 mg, 0,66 mmol) se hizo reaccionar con (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(2,3- diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (174 mg, 0,59 mmol) para obtener 17 mg de sólido amarillo.

10 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,378 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,80 (1H, s), 2,89 (1H, s), 2,99 (1H, bs), 3,2-4,0 (3H, m) 5,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,3 a 6,5 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,41 (1H, bs,), 7,77 (2H, bs), 7,99 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 13,47 (1H, s).

M.P: 186 ° C.

LCMS (254 nm): LCMS (254 nm): [M + H] + 511,20 (96,25%). HPLC: 98,12% (254 nm), 93,34% (220 nm).



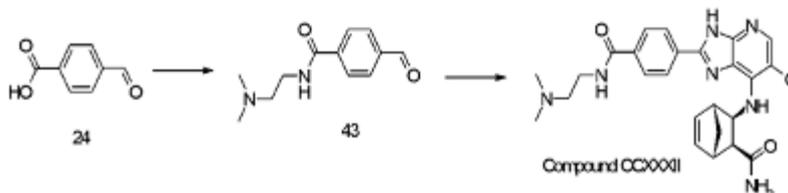
Compuesto CCXXXI

25 (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-cloro-2-(3-(2-(dimetilamino) etilcarbamoyl) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXXI):

30 De manera análoga al Compuesto CCXXI, el Compuesto CXCXVII se hizo reaccionar con N, N-dimetil-etano-1,2-diamina para obtener CXXXI Compuesto (12%).

35 NMR:  $\delta$  CH, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (1H, d, J = 8 Hz), 2,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,62 (2H, d, J = 8 Hz), 2,86 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,91 (1H, s), 3,29 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,66-3,71 (2H, m), 5,11 (1H, t, J = 8 Hz), 6,38 (1H, bs), 6,51 (1H, bs), 7,27 (1H, s), 7,44 (1H, bs), 7,68 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,99 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,72 (1H, s), 8,78 (1H, bs), 9,32 (1H, bs), 13,47 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H] + 494,10 (99,46%). HPLC: 98,64% (254 nm), 98,79% (220 nm).



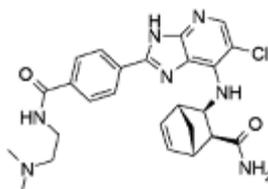
Esquema 13

N-(2-dimetilamino-etil) -4-formil-benzamida (43):

50 A una solución de 4-formilbenzoico ácido (24) (300 mg, 1,99 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron N, N-dimethylethane-1,2-diamina (193.8 mg, 2.19 mmol), HATU (911,8 mg, 2,4 mmol), NMM (505 mg, 5,0 mmol) y DMAP (24 mg, 0,199 mg) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se controló por LCMS. Después de 16 h, RM se lavó con agua y la capa orgánica se concentró después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La purificación en columna de material bruto proporcionó el producto puro en forma de aceite.

Rendimiento: 95,67%.

55 LCMS (254 nm): [M + H] + 221,0 (82,15%).



Compuesto CCXXXII

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-(2-dimetilamino-ethyl) carbomoil]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo amida de ácido [2.2.1] hept-2 carboxílico-5-eno-(CCXXXII Compuesto):

De manera análoga al Compuesto CCXXIII, (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloropiridina-4-ilamino) py- ridin [2.2.1] hept-5- eno-2-carboxamida (250 mg, 0,851 mmol) y el compuesto **43** (187 mg, se hicieron reaccionar 0,851 mmol para producir la sal de TFA del compuesto CCXXXII como blanquecino producto sólido.

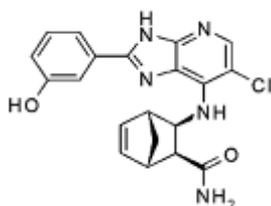
Rendimiento: 12%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD3OD): 1,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,89 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,77 (1H, d, J = 8 Hz), 3,01 (6H, s), 3,05 (1H, s), 3,35 (1H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,81 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,4 a 6,49 (2H, m), 8,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,22 (2H, d, J = 8,4 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H] + 494,10 (100%).

HPLC: (254 nm) 96%.

De una manera análoga como para la síntesis de CCXXXII Compuesto, se prepararon compuestos CCXXXIII-CCXXXVI.



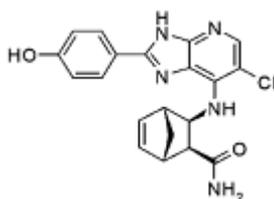
**Compuesto CCXXXIII**

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (Compuesto CCXXXIII):

Rendimiento: 53%.

NMR:  $\delta$  CH, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,79 (1H, s), 2,89 (1H, s), 5,15 (1H, t, J = 16,8 Hz), 6,35-6,37 (1H, m), 6,45-6,46 (1H, m) 6,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,19 a 7,24 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 2 Hz), 7,78 (1H, s), 7,94 (1H, s), 9,74 (1H, s), 13,2 (1H, s). LCMS (254 nm): [M + H] + 396,10 (99,23%).

HPLC: 99,2% (254 nm), 95,9% (220 nm).



**Compuesto CCXXXIV**

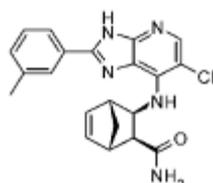
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (Compuesto CCXXXIV):

Rendimiento: 45%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8 Hz), 2,21 (1H, d, J = 8 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8 Hz), 2,81 (H, s), 2,91 (1H, s), 4,28 (1H, bs), 5,15 (1H, bs), 6,37-6,40 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,53 (1H, bs), 7,81 (1H, bs), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,9 (1H, bs), 13,2 (1H, bs).

LCMS: (254 nm): [M + H] + 396,00 (99,9%).

HPLC: 99,215% (254 nm), 95,996% (220 nm).



**Compuesto CCXXXV**

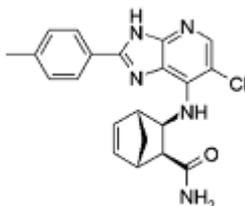
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (Compuesto CCXXXV):

5 Rendimiento: 40%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,81 (1H, s), 2,90 (1H, s), 3,40-3,50 (1H, m), 3,86 (3H, s), 5,18 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,39 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, s), 7,46 (1H, t, J = 8 Hz), 7,73-7,80 (3H, m), 7,96 (1H, s), 13,31 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H] + 409,95 (99,057%).

10 HPLC: 98,419% (254 nm), 98,212% (220 nm).



15 **Compuesto CCXXXVI**

1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (Compuesto CCXXXVI):

25 Rendimiento: 30%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,33 (1H, m), 2,67 (1H, s), 2,79 (1H, s), 2,89 (1H, s), 3,83 (3H, s), 5,16 a 5,20 (1H, m), 6,37-6,40 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, bs), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,14 (1H, bs). LCMS (254 nm): [M + H] + 410,00 (99,172%).

30 HPLC: 98,245% (254 nm), 98,489% (220 nm).



45 **Esquema 14**

50 Síntesis de 3-(2-morfolinoetoxi) benzaldehído (44a) y 4-(2-morfolinoetoxi) benzaldehído (45a):

Procedimiento general:

55 benzaldehído 3-hidroxi / benzaldehído 4-hidroxi (1 eq) y 4-(2-cloroetil) morfolinaa (1,1 eq) se tomaron en acetona a la que (2 eq) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h cuando TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, el residuo se lavó bien con acetona. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro.

60 3-(2-morfolinoetoxi) benzaldehído (44a): aceite pegajoso incoloro

Rendimiento: 38%.

LCMS: 95,4% (M++1).

65 4-(2-morfolinoetoxi) benzaldehído (45a): aceite pegajoso incoloro

Rendimiento: 39%.

NMR:  $\delta$  2,53-2,62 (m, 4H), 2,284 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,695 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,232 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,091 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 9,817 (s, 1H).

Síntesis de 2- (3-formilfenoxi) acetamida (44b) y 2- (4-formilfenoxi) acetamida (45b):

5

Procedimiento general:

10

Benzaldehído 3-hidroxi / benzaldehído 4-hidroxi (1 eq), 2-bromoacetamida (1,2 eq) y NaI (0.07eq) fueron tomadas en THF y se enfrió a 0 ° C a la que se añadió NaH (3 eq) en porciones. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se calentó a 70 ° C durante 4 horas cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con agua fría. La extracción se realiza con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro.

15

2- (3-formilfenoxi) acetamida (44b): sólido blanquecino

El rendimiento: 43%.

NMR:  $\delta$  4,525 (s, 2H), 7,28-7,44 (m, 3H), 7,51-7,62 (m, 3H), 9,975 (s, 1H).

20

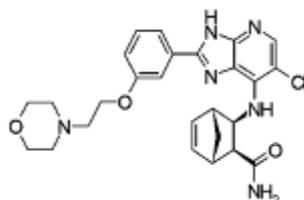
2- (4-formilfenoxi) acetamida (45b): sólido blanquecino

Rendimiento: 54%.

LCMS: 100% (M++1).

Los compuestos CCXXXVII - CCXL se sintetizaron de una manera similar como para la síntesis de Compuesto CCXXXVI.

25



30

**Compuesto CCXXXVII**

35

1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(2-morfolinaaoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXXVII):

40

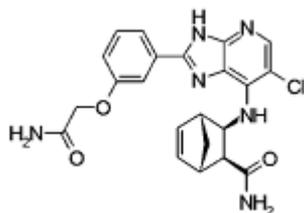
Rendimiento: 47% de un sólido de color blanquecino.

RMN:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,63 (1H, d, J = 8 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,81 (1H, bs), 2,90 (1H, bs), 3,2 a 3,4 (4H, m), 3,5 a 3,7 (4H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,17 (1H, t, J = 8 Hz), 6,37 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8 Hz), 7,21 a 7,23 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,73-7,84 (3H, m), 7,96 (1H, s), 13,26 (1H, bs).

45

LCMS (254 nm): [M + H] + 509,10 (97,28%). HPLC: 97,087% (254 nm), 96,340% (220 nm).

50



55

**Compuesto CCXXXVIII**

60

(1S,2S,3R,4R)-3-(2-(3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXXXVIII):

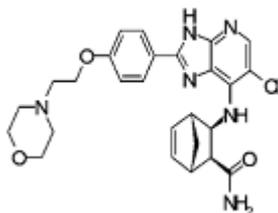
Rendimiento: 52% de un sólido de color blanquecino.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,79 (1H, s), 2,89 (1H, s), 5,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,5 (2H, s), 6,40 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,42-7,56 (3H, m), 7,74-7,77 (3H, m), 7,96 (1H, bs), 13,21 (1H, bs).

65

LCMS (254 nm): [M + H] + 454,75 (95,96%).

HPLC: 94,30% (254 nm), 92,17% (220 nm).



**Compuesto CCXXXIX**

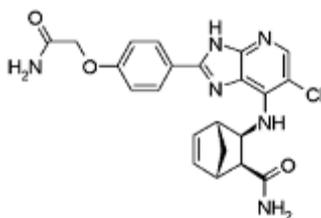
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-morfolinaoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXY-XIX):

Rendimiento: 35% de un (sal de TFA) sólido pegajoso de color marrón.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,81 (1H, s), 2,91 (1H, s), 3,1-3,97 (10H, m), 4,4 a 4,5 (2H, m), 5,15 (1H, t, J = 8 Hz), 6,35-6,40 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, bs), 7,41 (1H, bs), 7,80 (1H, bs), 7,99 (1H, s), 8,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,31 (1H, bs).

LCMS (254 nm): 509,05 [M + H]<sup>+</sup> (99,639%).

HPLC: 98,381% (254 nm), 96,899% (220 nm).



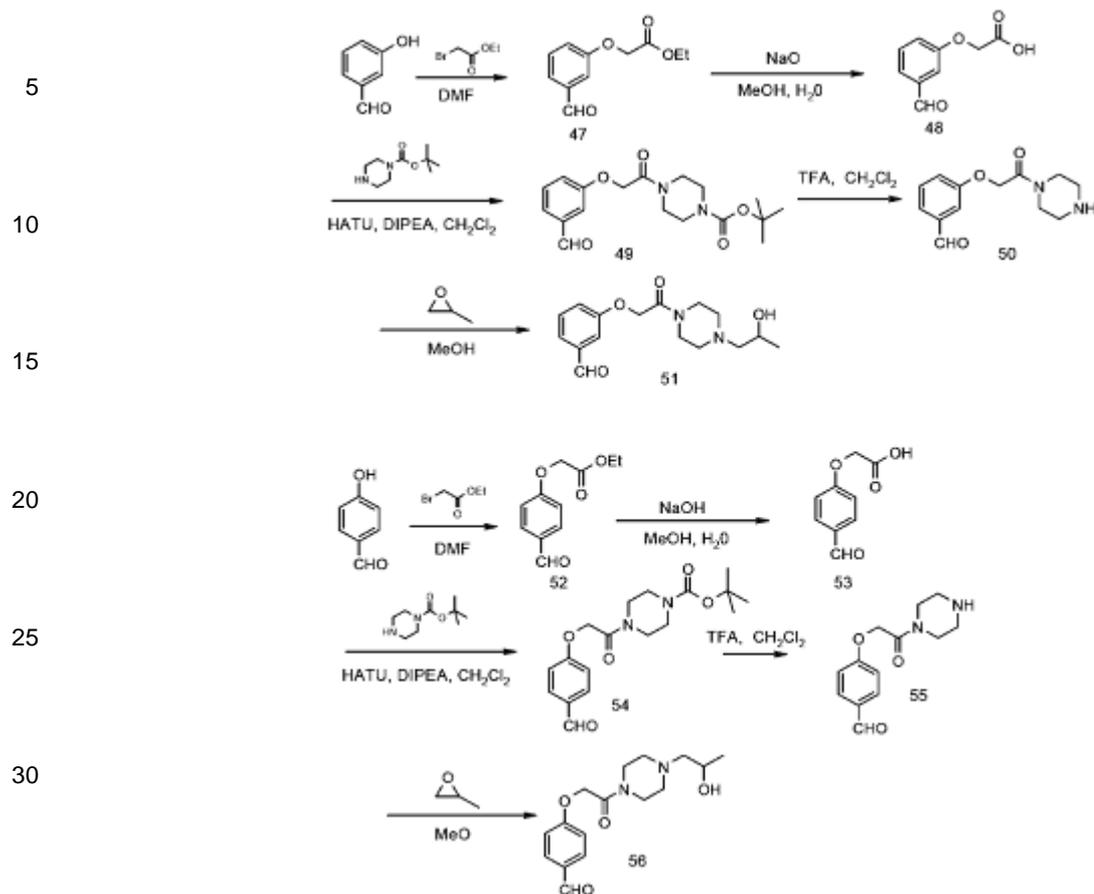
**Compuesto CCXL**

(1S,2S,3R,4R)-3-(2-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXL): Rendimiento: 27% de un sólido blanquecino.

RMN:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (1H, d, J = 8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8 Hz), 2,78 (1H, s), 2,89 (1H, s), 4,52 (2H, s), 5,18 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,20-6,45 (2H, m), 7,10 a 7,14 (3H, m), 7,23 (1H, bs), 7,43 (1H, bs), 7,57 (1H, bs), 7,76 (1H, bs), 7,92 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,13 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 453,25 (94,74%).

HPLC: 92,39% (220 nm).



Esquema 15

Etil 2- (3-formilfenoxilacetato (47):

Benzaldehído/etil 3-hidroxi 2-bromoacetato (1,1 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq) fueron tomadas en DMF y se calienta a 80 ° C durante 16 horas cuando la TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en agua. La extracción se realiza con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro (23%) como un aceite incoloro. NMR: δ 1.298(t,J=7.2Hz,3H),4.27(q,J=7.2Hz,2H),4.683(s,1H),7.20-7.27(m,1H),7.361(s,1H),7.42-7.52(m,2H),9.96(s,1H).

Ácido 2- (3-formilfenoxi) acético (48):

etil 2- (3-formilfenoxi) acetato de etilo (47) / (1 eq) fue tomada en MeOH y se enfrió a 0 ° C cuando NaOH (2 eq) solución se añadió gota a gota. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se acidificó con HCl dil para alcanzar pH 3 cuando apareció un precipitado que se filtró y se lavó bien con agua y se seca bien para dar un sólido blanco (49%). NMR: δ 4,754 (s, 1H), 7.23 a 7.27 (m, 1H), 7,349 (s, 1H), 7,449 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 9,938 (s, 1H), 13,07 (s, 1H ).

Tert-butil 4- (2- (3-formilfenoxi) acetil) piperazinaa-1-carboxilato (49):

Ácido 2- (3-formilfenoxi) acético (48) / (1 eq), tert-butilo piperazinaa-1-carboxilato de etilo (1,5 eq) se tomaron en DCM a los que HATU (1,3 eq) y DIPEA (2 eq) junto con gato. Se añadió DMAP y la mezcla de tracción se agitó a ta durante 16 h cuando la TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y el extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro (29%) como un aceite incoloro. LCMS: 91,65% (M++1-Boc).

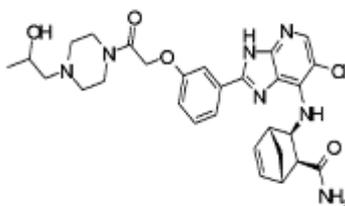
3- (2-oxo-2- (piperazina-1-il) etoxi) benzaldehído (50):

tert-butil-4- (2- (3-formilfenoxi) acetil) piperazinaa-1-carboxilato de etilo (49) / (5.55mmol)) fue tomada en DCM y se

enfrió a 0 ° C cuando se añadió TFA (5 ml) gota a gota y después se agitó a ta durante 16 h cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguido de extracción con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se usó directamente para la siguiente etapa (86%). LC-MS: 98,12% (M<sup>+</sup>+1).

3- (2- (4- (2-hidroxiopropil) piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (51):

3-(2-oxo-2-(piperazina-1-il) etoxi) benzaldehído (50) (1 eq) fue tomada en MeOH al que se añadió óxido de propileno (4 eq) y la mezcla de reacción se calentó en un sellado tubo a 70 ° C durante 16 horas cuando LCMS mostró el completado de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro (50%) como un aceite incoloro. LCMS: 96,31% (M<sup>+</sup>+1).



**Compuesto CCXLI**

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(2-(4-(2-hidroxiopropil)piperazina-1-il) -2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLI):

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (5-cloro-piridina-4-ilamino 2,3-diamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (1 eq.) y 3- (2- (4- (2-hidroxiopropil) piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (51) (1,1 eq) se hicieron reaccionar de una manera análoga como CCXXIII compuesto de dar el producto deseado (17%) como una sal amarilla, pegajoso, sal de TFA.

NMR: δ (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 a 1,20 (2H, m), 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,81 (1H, s), 2,91 (1H, s), 2,99-3,30 (5H, m), 3,8-5,0 (5H, m), 5,15 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,75 (1H, s), 6,38 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,35 (1H, bs), 7,45 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70-7,78 (3H, m), 7,98 (1H, s), 9,63 (1H, bs), 13,34 (1H, bs), LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 580,10 (96,71%), HPLC: 95,75% (254 nm), 94,16% (220 nm).

Etil 2-(4-formilfenoxi) acetato (52):

De manera análoga al compuesto benzaldehído 47, 4-hidroxi (1 eq) y acetato de 2-bromoacetato (1,1 eq) se hicieron reaccionar para producir el producto deseado (52%) como un aceite marrón. NMR: δ 1,306 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,710 (s, 2H), 7,016 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,904 (s, 1H).

2- (4-formilfenoxi) ácido acético (53):

2-(4-formilfenoxi) acetato de etilo (52) se trató de una manera análoga al compuesto 48 para dar el producto deseado (57%) como un sólido blanco. NMR: δ 4,834 (s, 2H), 7,112 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,866 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 9,878 (s, 1H), 13,146 (s, 1H).

Tert-butil 4- (2- (4-formilfenoxi) acetil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo (54):

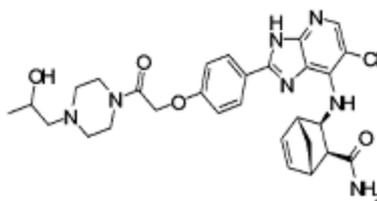
2- (4-formilfenoxi) acético (53) se trató de una manera análoga al compuesto 49 para dar el producto deseado (74%) como un sólido blanco. NMR: δ 1,461 (s, 9H), 3,38-3,64 (m, 8H), 4,802 (s, 2H), 2,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,899 (s, 1H).

4- (2-oxo-2- (piperazina-1-il) etoxi) benzaldehído (55):

tert-butil 4- (2- (4-formilfenoxi) acetil) piperazinaa-1-carboxilato de metilo (54) se trató de una manera análoga al compuesto 50 para dar el producto deseado (60%) como un sólido amarillo pálido. LCMS: 97% (M<sup>+</sup>+1).

4- (2- (4- (2-hidroxiopropil) piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (56):

4- (2-oxo-2- (piperazina-1-il) etoxi) benzaldehído (55) se trató de una manera análoga al compuesto 51 para dar el producto deseado (66%) como un aceite incoloro. LCMS: 96% (M<sup>+</sup>+1).



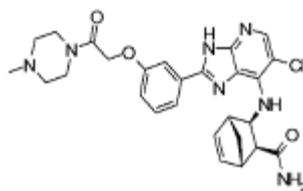
Compuesto CCXLII

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-(4-(2-hidroxiopropil) piperazina-1-il)-2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLII):

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (5-cloro-piridina-4-ilamino 2,3-diamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (1 eq.) y 4- (2- (4- (2-hidroxiopropil) piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (56) (1,1 eq) se hicieron reaccionar de una manera análoga como compuesto CCXXIII de dar el producto deseado (33%) como un sólido de color blanco de sal, TFA. NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,25 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,0-3,35 (5H, m), 3,45-3,6 (2H, m), 3,7 a 4,3 (3H, m), 4,8-5,00 (5H, m), 5,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,45-6,47 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, s), LCMS (254 nm): [M + H] + 580,10 (97,07%), HPLC: 98,37% (254 nm), 96,60% (220 nm).

3- (2- (4-metil-piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (57):

2- (3-formilfenoxi) acético (48) se trató con 1-metilpiperdina de una manera análoga al compuesto 49 para dar el producto deseado (57%) como un aceite incoloro. LCMS: 99,0% ( $M^+ + 1$ ).



Compuesto CCXLIII

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(2-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLIII):

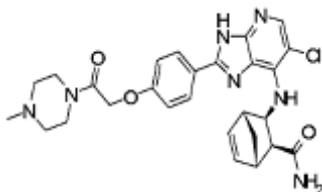
(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (5-cloro-piridina-4-ilamino 2,3-diamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (1 eq.) y 3- (2- (4-metil-piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (57) (1,1 eq) se hicieron reaccionar de una manera análoga como CCXXIII compuesto para dar el producto deseado (59%) como un sólido blanco. NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,19 (3H, s), 2,23 (1H, d, J = 8,8 Hz) 2,25 a 2,28 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,80 (1H, s), 2,90 (1H, s), 3,40-3,50 (4H, m), 4,91 (2H, s), 5,12 (1H, t, J = 8 Hz), 6,35-6,41 (2H, m), 7,2 a 7,5 (1H, m), 7,23 a 7,25 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 8 Hz), 7,68-7,77 (3H, m), 7,96 (1H, s), 13,29 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H] + 536,25 (98,87%).

HPLC: 98,43% (254 nm), 97,34% (220 nm).

4- (2- (4-metil-piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (58):

Ácido acético 2 -(4-formilfenoxi) (53) se trató con 1-metilpiperdina de una manera análoga al compuesto 49 para dar el producto deseado (66%) como un aceite incoloro. LCMS: 99,0% ( $M^+ + 1$ ).



Compuesto CCXLIV

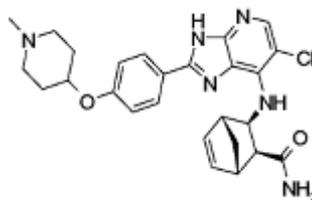
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLIV):

[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLIV):

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (5-cloro-piridina-4-ilamino 2,3-diamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (1 eq.) y 4- (2- (4-metil-piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) benzaldehído (58) (1,1 eq) se hicieron reaccionar de una manera análoga como compuesto CCXXIII para dar el producto deseado (26% ) como un sólido blanquecino. NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,38 (1H, d, J = 8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,20-2,35 (5H, m), 2,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,78 (1H, s), 2,89 (1H, s), 3,40-3,50 (4H, m), 4,91 (2H, s), 5,16 (1H, t, J = 8 Hz), 6,36-6,40 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7.11 a 7.14 (1H, m), 7,22 (1H, bs), 7,76 (1H, bs), 7,92 (1H, s), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H] + 536,25 (99,03%).

HPLC: 98,52% (254 nm), 98,73% (220 nm).



**Compuesto CCXLV**

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLV):

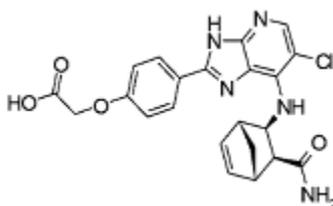
Un procedimiento como 230iridina230 en el procedimiento general para derivados de bencimidazol. Sólido blanquecino (sal de TFA).

Rendimiento: 51%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD3OD): 1,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,00-2,20 (2H, m), 2,25-2,50 (3H, m), 2,74 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,88 (1H, s), 2,94 (3H, s), 2,98 (1H, s), 3,10-3,70 (5H, m), 5,35 (1H, d, J = 8 Hz), 6,36-6,38 (1H, m), 6,42-6,44 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 8,8 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H] + 493,18 (99,89%).

HPLC: 99,908% (254 nm); 97,968% (220 nm).



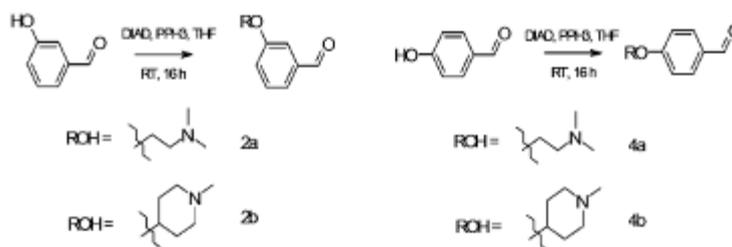
**Compuesto CCXLVI**

2-(4-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)phenoxy)acético (Compuesto CCXLVI):

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (5-cloro-piridina-4-ilamino 2,3-diamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico (1 eq.) y 2- (4-formilfenoxi) acético (53) (1,1 eq) se hicieron reaccionar de una manera análoga como compuesto CCXXIII para dar el producto deseado (29%) como un sólido blanco. NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,77 (1H, s), 2,88 (1H, s), 4,31 (2H, bs), 5,20 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,34-6,41 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7.20 a 7.25 (1H, m), 7,75 (1H, bs), 7,90 (1H, s), 8,02 (2H, d, J = 8,0 Hz).

LCMS (254 nm): [M + H] + (454,05, 97,811%).

HPLC: 96,901% (254 nm).



Esquema 16

15 Procedimiento general para 2a, 2b, 4a, 4b:

Ph<sub>3</sub>P (1,5 eq) fue tomada en THF, se enfrió a 0 ° C y DIAD (1,5 eq) se añadió gota a gota, seguido de la adición del aldehído (2a, 2b, 4a, 4b) (1 eq) a 0 ° C. La mezcla de reacción después se agitó a rt durante 15 min cuando se añadió ROH (1.25eq) a rt y se agitó durante 24 horas cuando LCMS mostró la conversión deseada. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con éter y se añadió hexano gota a gota para precipitar el Ph<sub>3</sub>PO que se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro.

25 3- (2- (dimetilamino) etoxi) benzaldehído (2a): aceite pegajoso de color marrón.

Rendimiento: 52%.  
LCMS: 88% (M++1).

30 3- (1-metilpiperidinaina-4-iloxi) benzaldehído (2b): aceite incoloro.

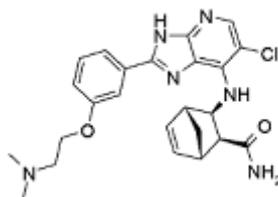
Rendimiento: 70%.  
LCMS: 74,11% (M<sup>+</sup>+1).

35 4- (2- (dimetilamino) etoxi) benzaldehído (4a): aceite incoloro.

Rendimiento: 51%.  
LCMS: 98% (M++1).

40 4- (1-metilpiperidinaina-4-iloxi) benzaldehído (4b): aceite incoloro.

Rendimiento: 61%.  
LCMS: 89,78% (M<sup>+</sup>+1).



Compuesto CCXLVII

55 (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]2,3,4-iridina-7-ilamino)piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLVII):

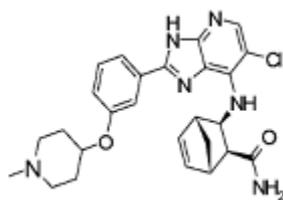
Se procedió análogamente al procedimiento general para derivados de benzimidazol. Producto era un sólido blanquecino (sal de TFA).

60 Rendimiento: 70%.

NMR: δ (1H, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,31 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,76 (1H, d, J = 8 Hz), 3,04 (6H, s), 3,2 a 3,10 (2H, m), 3,69 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,49 (2H, t, J = 4,8 Hz), 5,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,44-6,50 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 8 Hz), 7,79-7,82 (2H, m), 8,14 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 467,05 (99,308%).

65 HPLC: 96,88% (254 nm), 97,098% (220 nm).

**Compuesto CCXLVIII**

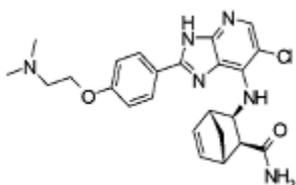
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(1-metilpiperidin-4-il)oxy)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLVIII):

Se procedió análogamente al procedimiento general para derivados de bencimidazol. Producto era un sólido blanco. Rendimiento: 48%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,92-2,46 (5H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 2,91-3,03 (5H, m), 3,17-3,49 (4H, m), 3,65 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,4 a 6,5 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,69-7,77 (2H, m), 8,08 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] 493.30 (100%).

HPLC: 99,908% (254 nm); 97,968% (220 nm).

**Compuesto CCXLIX**

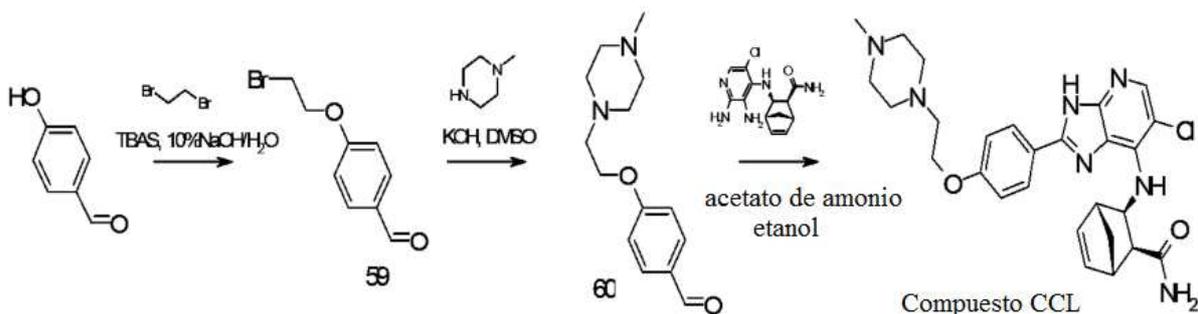
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCXLIX):

Se procedió análogamente al procedimiento general para derivados de bencimidazol. Producto era un sólido blanquecino.

Rendimiento: 46%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,29 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,77 (1H, d, J = 8 Hz), 3,03 (6H, s), 3,07 (2H, s), 3,66 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,48 (2H, t, J = 5,2 Hz), 5,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,45-6,50 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,15 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 467,05 (99,308%). HPLC: 99,551% (254 nm), 99,015% (220 nm).



Esquema 17  
Compuesto CCL

#### 4-(2-bromoetoxi) benzaldehído (59):

Benzaldehído 4-hidroxi (700 mg, 5,7 mmol) y dibromoetano (1,2 ml, 0,46 mmol) se tomaron en solución 10% NaOH (0,7 ml) y las PT (2,5 g, 13,7 mmol) y se calentó a 70 ° C durante 16 horas cuando la TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro como un aceite incoloro en rendimiento del 19%.

NMR:  $\delta$  3,674 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,381 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,024 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,855 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,904 (s,

1H).

4- (2- (4-metil-piperazina-1-il) etoxi) benzaldehído (60):

5 4- (2-bromoetoxi) benzaldehído (4) (55 mg, 0.241mmol) fue tomado en DMSO (1 ml) y piperazina de N-metil - (24 mg, 0.241mmol) y KOH (26 mg, 0,48 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h y la finalización de la reacción se comprobó por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y el extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro como un aceite incoloro con un rendimiento del 23%.

10 NMR:  $\delta$  2,327 (s, 3H), 2,861 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,45-2,62 (m, 8H), 4,191 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz , 2H), 7,834 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,889 (s, 1H).

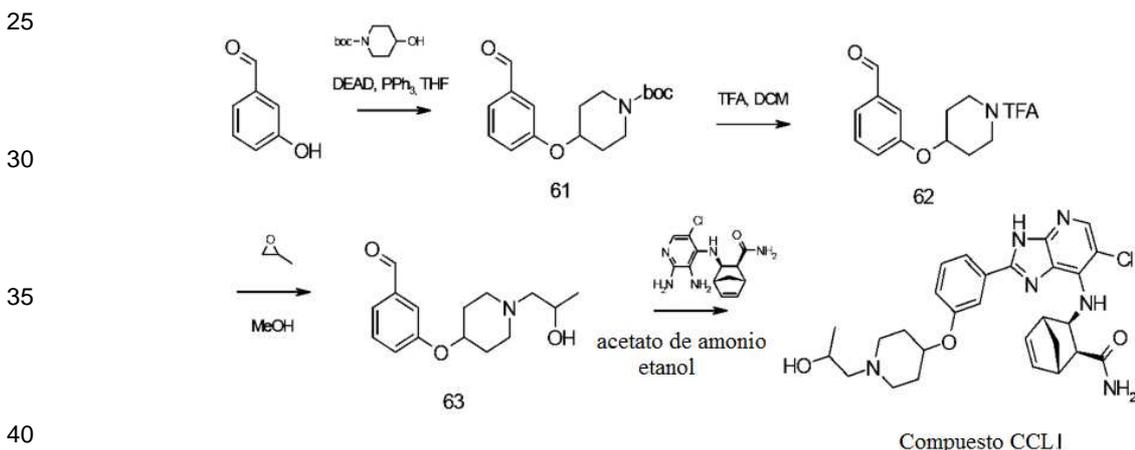
(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCL):

15 Se procedió análogamente al procedimiento general para derivados de bencimidazol. Producto era un sólido blanquecino. Rendimiento: 26%

20 NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, DMSO-d6): 1,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,22 -2,4 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,61-28 (6H, m) , 3,0-3,5 (4H, m), 4,14 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,19 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,36-6,40 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, bs), 7,76 (1H, bs), 7,91 (1H, s), 8,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,14 (1H, bs).

LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 522,20 (97,48%).

HPLC: 98,236% (254 nm), 98,302% (220 nm).



Tert-butilico del ácido 4- (3-formilfenoxi) piperidinainaa-1-carboxilato de metilo (61):

45 Ph3P (1.8eq) fue tomada en THF, se enfrió a 0 ° C y DEAD se añadió gota a gota (2 eq) seguido por la adición de aldehído (1 eq) a 0 ° C. La mezcla de reacción después se agitó a ta durante 15 min cuando se añadió ROH (1.25eq) a rt y se agitó durante 24 horas cuando LCMS mostró la conversión deseada. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con éter y se añadió gota a gota hexano para precipitar el Ph3PO que se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro como un aceite incoloro. Rendimiento: 22%.

NMR:  $\delta$

1.487(s,9H),1.72-1.81(m,2H),2.91-2.98(m,2H),3.33-3.39(m,2H),3.64-3.76(m,2H),4.52-4.58(m,1H),7.14-7.2(m,1H),7.3 9-7,49 (m, 3H), 9,975 (s, 1H).

3-(1- (2,2,2-trifluoroacetil) piperidinaina-4-iloxi) benzaldehído (62):

60 tert-butil-4- (3-formilfenoxi) piperidinainaa-1-carboxilato de metilo (61) (5.55mmol) fue tomada en DCM y se enfrió a 0 ° C cuando se añadió TFA (5 ml) gota a gota y después se agitó a ta durante 16h cuando la TLC confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se utilizó directamente para la siguiente etapa. Sólido blanco.

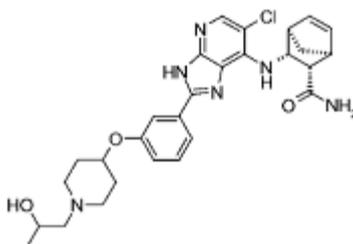
Rendimiento: 78%.

LCMS: 99,72% (M<sup>+</sup>+1).

3- (1-(2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-iloxi) benzaldehído (63):

3- (1- (2,2,2-trifluoroacetil) piperidinaina-4-iloxi) benzaldehído (62) (1 eq) fue tomado en MeOH a la que (4 eq) se añadió óxido de propileno y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 70 ° C durante 8 h cuando LCMS mostró el completado de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar el producto puro como un aceite incoloro.

Rendimiento: 78%.  
LCMS: 88,26% (M++1).



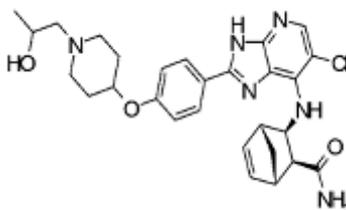
### Compuesto CCLI

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(1-(2-hidroxiopropil)piperidinaina-4-iloxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCLI):

Un procedimiento como análogo al procedimiento general para derivados de bencimidazol. Sólido amarillo (sal de TFA). Rendimiento: 32%.

NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,26 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,0-2,50 (5H, m), 2,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,96 (1H, s), 3,6 a 3,11 (3H, m), 3,22 a 3,25 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,76-3,79 (1H, m), 4,24 (1H, bs), 5,08 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,41-6,44 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 -7,66 (3H, m), 8,06 (1H, s).

LCMS (254 nm): [M + H] + 537,20 (99,90%).  
HPLC: 99,587% (254 nm); 99,890% (220 nm).



### Compuesto CCLII

De una manera análoga a la síntesis del Compuesto CCLI (Esquema 18), Compuesto CCLII se sintetizó a partir de tert-butílico del ácido 4- (4-formilfenoxi) piperidinainaa-1-carboxilato de metilo.

Tert-butílico 4- (4-formilfenoxi) piperidina-1-carboxilato: aceite incoloro

Rendimiento: 32%. NMR:  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,62-1,98 (m, 4H), 3,27-3,42 (m, 2H), 3,63-3,44 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 1H), 7,14 a 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,882 (s, 1H).

4- (1- (2,2,2-trifluoroacetil) piperidinaina-4-iloxi) benzaldehído: aceite de color amarillo pálido

Rendimiento: 75%. LCMS: 91,17% (M<sup>+</sup>+1).

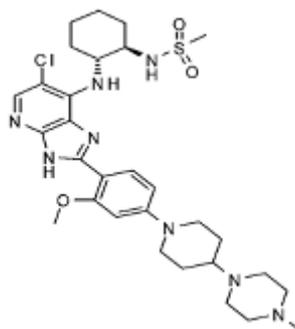
4- (1- (2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-iloxi) benzaldehído: aceite incoloro

Rendimiento: 62%. LCMS: 94,53% (M<sup>+</sup>+1).

(1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(1-(2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-iloxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCLII):

Se procedió análogamente al procedimiento general para derivados de bencimidazol. Sólido de color blanco. Rendimiento: 60%. NMR:  $\delta$  (1H, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 1,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,0-2,5 (5H, m), 2,76 (1H, d, J = 8 Hz), 2,99-3,09 (4H, m), 3,21 a 3,25 (2H, m), 3,38-3,60 (3H, m), 4,21 (1H, bs), 5,27 (1H, d, J = 8 Hz), 6,43-6,45 (1H, m), 6,46-6,49 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00-8,11 (3H, m).

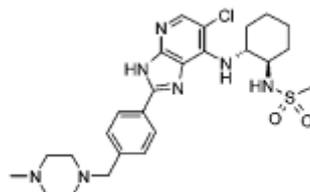
LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> (537,20, 99,881%).  
HPLC: 99,765% (254 nm); 99,886% (220 nm).



**Compuesto CCLIII**

N-((1R,2R)-2-(6-cloro-2-{2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidinaina-1-il]-fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) ciclohexil) metanosulfonamida

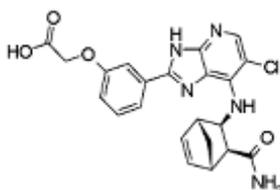
Usando un procedimiento análogo al de la síntesis del compuesto LXX N - [(1R, 2R) -2-aminociclohexil] - metanosulfonamida (0.218g, 1,05 mmol) (Kaik, M.; Gawronski, J. Tetrahedron: la asimetría (2003), 14 (11), 1559-1563) y 2- metoxi-4- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -piperidinaina-1-il] benzaldehído se convirtió en el compuesto del título aislado como una sal de TFA (13.55 mg, 0,5% de rendimiento). LC / MS: Encontrado 631 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,42 (bs, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,77 (s, J = 10,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (bs, 1H), 4,74 (bs, 1H), 4,07 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,62-2,94 (serie compleja de multipletes, 9H), 2,87 (s, 3H), 2,84-2,76 (m, 4H), 2,24-1,32 (compleja serie de multipletes, 14H).



**Compuesto CCLIV**

N - ((1R, 2R) -2- {6-cloro-2- [4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino) clohexil -cy- ) metanosulfonamida

Usando procedimientos análogos a la síntesis de **CCLIII** compuesto, 4- (4-metil-piperazina-1-ilmetil) -benzaldehído (72 mg, 0,33 mmol) se convirtió en el compuesto del título 33,2 mg (20%) como una espuma de color amarillento. LC / MS: encontró 532,16 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,63-2,20 ( compleja serie de multipletes, 8H), 1,89-0,98 (serie compleja de multipletes, 12H).



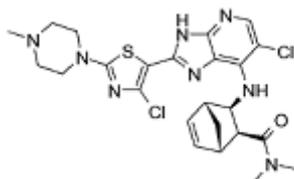
**Compuesto CCLXIII**

2-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il )fenoxi) acético (Compuesto CCLXIII):

(1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2,3-diamino-5-cloro-piridina-4-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico amida del ácido (1 eq.) y ácido 2- (3-formilfenoxi) acético (48) (1,1 eq) se hicieron reaccionar de una manera análoga como CCXXIII compuesto para dar el producto deseado (31%) como un sólido marrón. NMR: δ (1H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,63 (1H, d, J = 8 Hz), 2,78-2,88 (2H, m), 4,26 (2H, s), 5,20 (1H, t, J =

8,4 Hz), 6,36-6,42 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, bs), 7,36 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,60-7,70 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,94 (1H, s). LCMS (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 454,05 (99,226%).  
HPLC: 98,900% (254 nm), 98,801% (220 nm).

5



10

### Compuesto CCLXIV

15 Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-((6-cloro-2-(4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-il) )tiazol -5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7- il) amino) -N, N-dimetilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida (Compuesto CCLIV):

Este compuesto se sintetizó de una manera similar como para la síntesis del Compuesto CXC VII (Esquema 2).  
Rendimiento: 22,5%. NMR: (1H, 400M Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 2,03 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 2,40-2,55 (m, 1H) , 2,40-3,00 (m, 15 H), 3,80-4,10 (m, 4 H), 5,02 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,37 (s, 2 H), 8,01 (s, 1 H). LCMS: (254 nm): [M + H]<sup>+</sup> + 547,10. HPLC: 99%.

20

Métodos experimentales generales:

25 Método G - La elución en gradiente (0 a 100%) de acetonitrilo (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético): agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%) por más de cinco minutos en un 4,6 X 75 mm (2,5 micrómetros) columna Zorbax XDB-C8 en 2,5 ml / min.

30

35

40

45

50

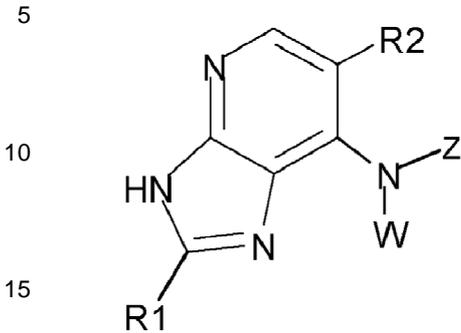
55

60

65

**Reivindicaciones**

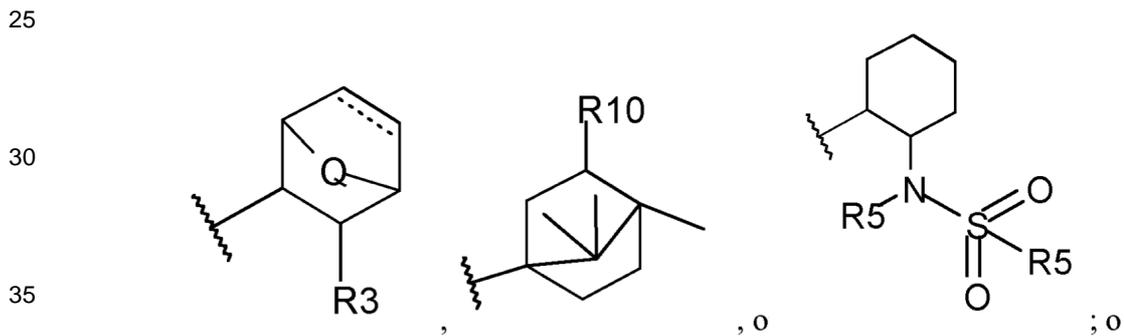
1. Un compuesto de la fórmula general (I):



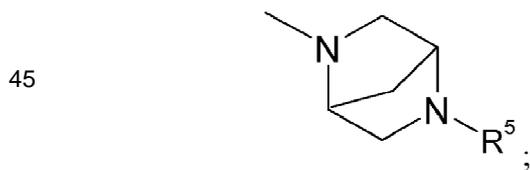
**I**

o una sal del mismo, en donde:

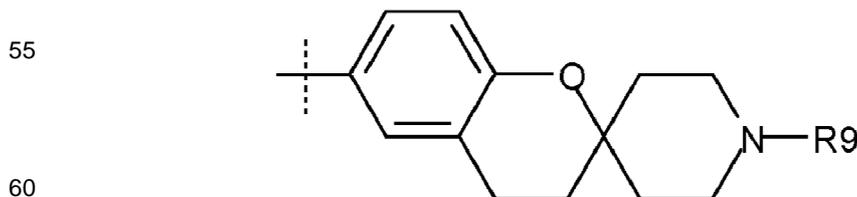
W es H y Z se selecciona de



W y Z se toman conjuntamente para formar



R1 se selecciona de arilo, heteroarilo (C6-C10) aminofenilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C9) o un grupo de la fórmula



en el que cualquiera de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6;  
 R2 se selecciona de hidrógeno o halógeno;  
 R3 se selecciona del CH2OH o CONR4R5;  
 Q se selecciona entre CH2 u O;  
 "-----" está o bien presente a fin de formar un doble enlace o está ausente;

R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) Cy-cicloalquilo, o alquilo (C1-C6) alquilo-OR9, en el que cualquier de los anterior a excepción de H pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R7;

Cada R6 se selecciona independientemente entre (C0-C4)alquiloCO2R8, (C0-C4) alquiloCON (Rg) 2, (C0-C4) alquiloCOR8, (C0-C4) alquiloN (R8) 2, (C0-C4) OR9, (C1-C6), alcoxi (C1-C6) alcoxi (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6) alcoxi (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6), alquilo (C1-C6) alquilo (C1-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C6) (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6) (C6-C10) arilo, alquilo (C1-C9) heteroarilo, (C2-C6) alquenoilo, (C2-C9) erocycloalquilo Het, (C2-C9) heterocicloalquiloxi, (C3-C8) cicloalquilo, (C3-C8) cicloalquiloxi, (C3-C9) heterocicloalquenoilo, (C6-C10) arilo , ciano, halo (C1-C6) alcoxi, halo (C1-C6) alquilo, halógeno, O (C0-C4) alquiloCO2R8, O (C0-C4) CON alquil- (R8) 2, O (C0-C4) alquiloCOR8 , PO (alquilo (C1-C4) alquilo) 2, o o (C0-C4) alquiloN (R8) 2, en el que cualquiera de los anteriores a excepción de halógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R7;

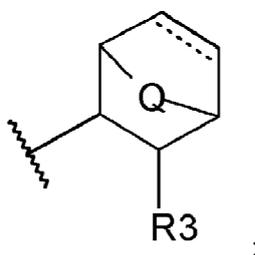
Cada R7 se selecciona independientemente de (C0-C4) alquiloCO2R8, (C0-C4) alquiloCON (R8) 2, (C0-C4) alquiloCOR8, (C0-C4) OR9, alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6) alquilo, alquilo alquilo (C1-C6) alquilo (C1-C9) heteroarilo, alquilo (C1-C6) (C2-C9) heterocicloalquilo, alquilo (C1-C6) cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C6) (C6- C10) arilo, alquilo (C1-C9) heteroarilo, (C2-C9) heterocicloalquilo, (C2-C9) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con) aril alquilo (C1-C6, cicloalquilo (C3-C8) cicloalquilo, (C6-C10), ha- lo (C1-C6) alcoxi, halo (C1-C6) alquilo, halógeno, hidroxil alquilo (C1-C6), PO (alquilo (C1-C4) alquilo) 2, o alquilo hidroxil (C1-C6) (C1- C6) alcoxi;

Cada R8 se selecciona independientemente de H, alquilo (C1-C6), (C2-C9) heterocicloalquilo, o dos R8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar (C2-C9) heterocicloalquilo, en el que cualquiera de los anteriores a excepción de H, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6) alcoxi , halo (C1-C6) alquilo, halo (C1-C6) alcoxi, halógeno, alquilo (C0-C4) alquiloCO2R9, (C0-C4) alquiloN (R9) 2 o (C0-C4) alquiloOR9;

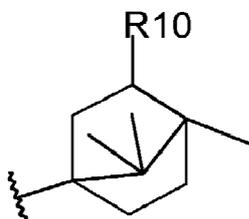
R9 se selecciona independientemente de H o alquilo (C1-C6); y R10 es, independientemente, un carbonilo o un grupo hidroxilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 1 o una sal del mismo, en el que Z es:

(a)

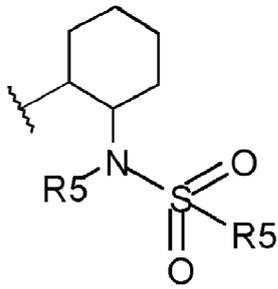


o (b)



3. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 1 o una sal del mismo, en el que Z es:

5



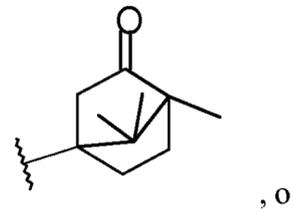
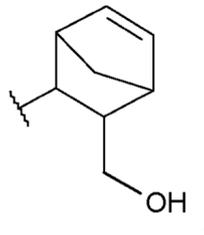
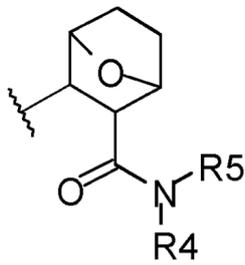
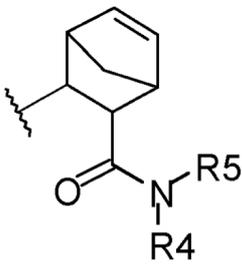
10

;

15

4. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 1, o una sal del mismo, en el que Z se selecciona de:

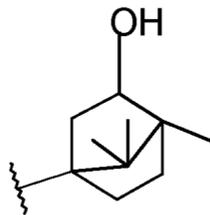
20



25

30

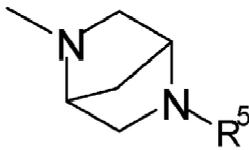
35



40

5. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 1, o una sal del mismo, en el que W y Z se toman conjuntamente para formar

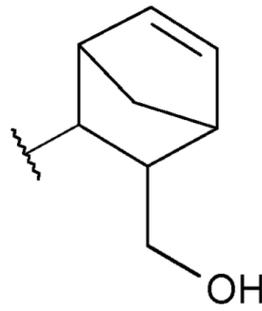
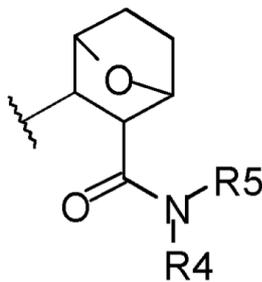
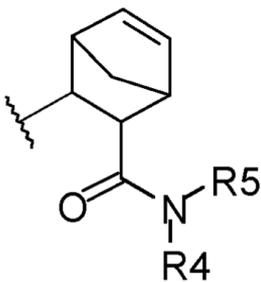
45



50

6. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 4, o una sal del mismo, en el que Z se selecciona de:

55

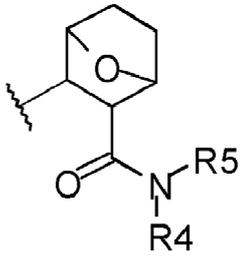


60

65

7. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 6, o una sal del mismo, en el que Z es:

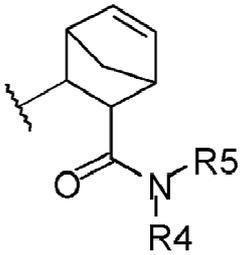
5



10

15 8. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 6, o una sal del mismo, en el que Z es:

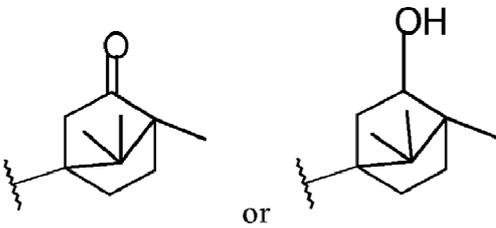
20



25

30 9. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 4, o una sal del mismo, en el que Z es:

30

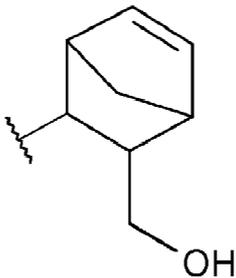


35

40

10. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 6, o una sal del mismo, en el que Z es

45



50

55

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, donde R2 se selecciona de hidrógeno, cloro o bromo.

60

12. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 8, o una sal del mismo, en donde:

R1 se selecciona de fenilo, piperidinainailo, pirazolilo, piridinailo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo, tetrahydroimidazopiridinail , o aminofenilo, donde cada uno de los anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6; R2 se selecciona de hidrógeno, cloro o bromo; y R4 y R5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, isopropilo, hidroxietilo, o ciclopropilo.

65

13. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 12 que se selecciona de los siguientes:

- 5 (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] - biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 3-[7-((1R,2R,3S,4S)-3-Carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-
- 20 cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il] -piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2,2 amida de ácido 0,1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-piperidinaina-3-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-Amida del ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-piperidinaina-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-
- 25 ilamino) -biciclo[2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-piperazina-1-il-fenil) -3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino] - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-3H-
- 30 imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-[4-(4-metil-
- 35 piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; ; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-
- 40 dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-bromo- 2-[4-(4-metil-piperazina-1-il )-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbox- amida de ácido ílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b]
- 45 piridina-7-ilamino] - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-morfolina-4-ilmetil fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(3-morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 3- [6-Bromo-7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -3H-imidazo [4,5-b ] piridina-2-il] -piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo; (1S, 2S,
- 50 3R, 4R) -3- [6- Bromo-2-(3-morfolina-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxil - ic amida de ácido; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] - biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R,
- 55 4R) -3- [2- (4-dimetilamino-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5- eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (3-dimetilamino- fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5- eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [4- (4-metil-piperazina-1-il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] - biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b]
- 60 piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-morfolina-4-il-metil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Morfolina-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxílico; 3- [7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) 3H-imidazo [4,5-b] piridina -2-il] - piperidinainaa-1-carboxilato de tert-butilo; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-dimetilamino-2- metoxi-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(1-Metil-
- 65 1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [2-metoxi-4- (4-morfolina-4-il-piperidinaina-1-il) -fenil] - 3H-imidazo [4 , 5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6- Cloro-2-[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazina-1-il )-piperidinaina-1-il ]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [2-metoxi-4- (4-metil-piperazina-1 il) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-[2-

3H-imidazo[4,5b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-Bromo-2-{2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidinaina-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(2-{2-Metoxi-4-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidinaina-1-il]-fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3-[6-cloro-2-(3-dimetilaminopiridinaa no-fenil)-3H-imidazo [4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;

5 (1R, 2R, 3 S, 4S) -3-[6-cloro-2-(3-morfolina-4-il-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -biciclo amida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3-{6-cloro-2-[4-(4-metil-piperazina-1-il) Phe- nil]-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa -7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2R, 3S, 4S) -3-(6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-morfolinaa-4-il -piperidinaina-1-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R,2R,3S,4S)-3-[6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;

10 4-{2-[7-((1R,2R,3S,4S)-3-Carbomoil-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il]fenil-metoxi--5} éster tert-butílico -piperidinainaaj-1-carboxílico ácido (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(4-metoxi-2-piperidinaina 4-il-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-cloro-2-{2-[1-((R)-2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-il]-4-metoxi-fenil}-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-Cloro-2-{2-[1-((S)-2-hidroxiopropil)-piperidinaina-4-il]-4-metoxi-fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-cloro-2-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic amida de ácido; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-cloro-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo amida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metil-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(1,3-dimetil-5-morfolinaa-4-il -H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-piridina-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-bromo-2-(2-metoxi-piridina-3-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(2-morfolina-4-il-piridina-3-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino ] -biciclo[amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(4-metoxi-piridina-3-il)-3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino) - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(2-pirazol-1-il-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(2-pirolidina-1-il -piridina-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-morfolinaa-4-il -piridina-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(4-metoxi-piridina-3-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-Bromo-2-pyrimidin-5-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Bromo-2-furan-3-il -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) - biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(5-metil-furano-2-il)-3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino] - amida de ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-Bromo-2-thiophen-3-il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] amida de ácido hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(6-morfolinaa-4-il -piridina-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1R, 2S, 3R, 4S) -3-[6-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazina-1-il) Phe- nil]-3H-imidazo piridina [4,5-b]-7-ilamino] biciclo [2.2.1] amida de ácido heptano-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(6-metoxi-piridina-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(3-pirazol-1-il-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino] biciclo [ amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(2-morfolina-4-il-piridina-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; 1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(3-fluoro-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenil)-3H-imidazo [4,5-b]piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-[2-metoxi-4-pirolidina-1-il-metil]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-cloro-2-(2-metoxi-4-piperazina-1-il-metil-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-(6-cloro-2-{4-[4-((S)-2-hidroxiopropil)-piperazina-1-il-metil]-2-metoxifenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-[6-Bromo-2-(2-metil-4-morfolina-4-il-fenil)-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico amida del ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3-

55  
60  
65

[6-Bromo-2- (2- fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(3-fluoro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-fluoro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino ] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [4 - ((R) - 2-hidroxiopropilmetilcelulosa pil )-piperazina-1-ilmetil]-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- amida del ácido 2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-{4-[1-((S)-2-hidroxiopropil )-piperidinaina-4-il ]-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-cloro-4-morfolinaa-4-ilfenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-cloro-4-morfolina-4-il-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-il ami -no] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-morfolina-4-il-piridina-4 il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino ] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-cloro-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-dimetilaminometil-2-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-cloro-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(6-trifluorometil-piridina-3-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-ilmetil)-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-mor- pholinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide ; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopropil biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopropil biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (4-metil-piperazina-1-il) fenil) - 3H-imi- Dazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N- (2-hidroxietil) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metiltiazol-5-il) - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-cloro-2- (4-metil-piperazina-1-il) tiazol-5 il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - (6-cloruro de ro-2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridina-2-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5- eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(3-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino ] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-cloro-fenil) -3H-imi - Dazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo - 2- (4-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-{4-[1((S)-2-hidroxiopropil )-1,2,3,6-tetrahydro-piridina-4-il ]-2-metoxifenil]-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6- cloro-2- (3-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2.1] hept -5-2-carboxílico- eno amida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (3-ciano-fenil) -3H-imidazo [4,5- b] piridina 7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (fenil 4-ciano) - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-metoxi-5-morfolinaa-4-il fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 4- {4-[7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1] hept-5 ilamino -en-2-) -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-2-il] -pirazol-1-il} éster tert-butílico del ácido piperidinainaa-1-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-{2-[4-(4-Acetil -piperazina-1-ilmetil)-2-metoxifenil]-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina- 7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-meth- ilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-metil- biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-2-hy- droxyethyl) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxitiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5- eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2- (4-metil-piperazina-1-il) tiazol-5-il) -3H-imidazo [4, 5- b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; tert-butílico del ácido 4- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-clo carbomoilbicy- [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridina-2-il) piperidinainaa-1-carboxilato de metilo; (1S, 2S, 3R, 4R ) 3- (6-cloro-2- (2-morfolinaaotiazol -5-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo[2.2.1] hept-5-eno -2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] biciclo[2.2.1]hept-5-ene-amida del ácido 2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (2-cloro-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino] biciclo [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2- metoxi-3-morfolina 4-ilmetil-fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino ] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(1-metil-piperidinaina-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4 5- b] piridina-7- ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1,2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo- 2- (13,5-tri- metil-1-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 -ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1, 2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-{4-[1(R)-2-hidroxi-3-metoxipropil )-piperidinaina-4-il ]-2-metoxifenil]-3H- imida- zo [4,5-b] piridina-7-ilamino) amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 1S, 2S, 3R, 4R) -3- f 6-Cloro- 2-[4-((S)-3-hidroxi-pirolidina-1-ilmetil)-2-metoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-bicicloamida

de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-metilbiciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] py- ridin-7-ilamino) -N- (2-hidroxietyl ) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2- metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-(2-hidroxiethyl )biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-N-isopro- pil -biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [2- (4-alil-2-metoxi-fenil) -6-cloro-3H imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6 -cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N, N- dimetilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2- carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N, N- dimetilbiciclo N- [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) -N, N-dimetilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (1-piperidinaina-4-il 1H- pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-{1-[1-((R)-2-hidroxi-propil )-piperidinaina-4-il ]-1H-pirazol-4-il }-3H-imidazo[4,5- b] piridina-7-ilamino) biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {1- [1 - ((R) -2-hidroxi-3-metoxi propil )-piperidinaina-4-il ]-1H-pirazol-4-il }-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-piridina-3-il -3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-dimetilamino-tiazol-5-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina -7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico amida del ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-Bromo-2- (4-cloro-2- dimetilamino-tiazol-5-il) -3H-imidazo [4, 5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-{2-[1-(1-Acetil -piperidinaina-4-il )-1H-pirazol-4-il ]-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7- ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 4- {4-[7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoil-biciclo [2.2.1]hept-5-ene-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il ]-pirazol-1-il )-piperidinaina-1-carboxil ic etilamida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- f 6-cloro-2- [2-metoxi-4- (morfolina-4-carbonil) -fenil] -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 - ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- {4- [1 - ((R) -2- hi- droxy-propil )-piperidinaina-4-il ]-2-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- f 6-cloro-2- [2-metoxi-4- (1-metil-piperidinaina-4-il) -fenil] -3H - imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-Chlo - ro-2- 4-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil )-piperidinaina-4-il ]-2-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-4- [1 - ((S) -2-hidroxi -3-metoxi- propil )-piperidinaina-4-il ]-2-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-car- amida de ácido carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-metil-2-piperidinaina-4-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-bicicloamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-{2-[4-(4-Acetil -piperazina-1-ilmetil)-fenil]-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [4- (4-acetil-piperazina-1-il metil) -fenil] -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- f 2- [2- (1-carbamoilmetil-piperidinaina-4-il) -4-metilij-tiazol-5-il] -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [1- (1-Carb+amoilmetil-piperidinaina-4-il )-1H-pirazol-4-il ]-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino}-biciclo amida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {2- [1- (1-carbamoilmetil-piperidinaina-4-il) -1H-pirazol-4-il] -6-cloro-3H-imidazo [4,5 -b] piridina-7-ilamino} biciclo [amida de ácido 2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (3- (2-morfolinaoetoxi) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] iridina- 7-ilamino) piridina [2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4-morpholinofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N- isopropil biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-il )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) -N-metilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N-metilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6- cloro-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) - N- (2-hidroxietyl) biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (4-metil-piperazina-1-il) fenil) -3H-imi- Dazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -N, N-dimetilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6- cloro-2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridina-2-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxamida; 2- (4- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoilbiciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro- imidazo 3H- [4,5-b] piridina-2-il) fenoxi) acético; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (2-morfolinaoetoxi) fenil) - 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; 4- (7 - ((1R, 2R, 3R, 4R) -3- car- bamoil biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridina-2-il) benzoiico; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-metoxifenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo[2,2 0.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-hidroxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina[2.2.1]hept-5-ene- 2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2-fenilamino-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; 2- (3- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbamoilbiciclo [2.2.1] hept-5-en-2- ilamino) - 6-cloro-3H-imidazo [4,5-b] piridina-2-il) fenoxi) acético; (1S,2S,3R,4R)-3-(2-(3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (2- (4- (2-amino-2-oxoetoxi) fenil) -6-cloro- 3H-imidacloprid zo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-

carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro 2- (4-cloro-2- morfolina-4-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxil ic amida de ácido; (1S,2S,3R,4R)-3-[6-Bromo-2-(4-cloro-2-morfolina-4-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (2- (dimetilaminopiridinaa no ) etoxi) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-((6-cloro-2-(4-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-il )tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7- il) amino) -N-isopropil biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - ((6-cloro-2- (4- metil-piperazina-1-il) tiazol-5-il) -3H-imidazo [4,5 -b] piridina-7-il) amino) -N, N-dimetilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2 carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-fenilamino) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo[2.2. 1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (3- (1- metilpiperidinaina-4-iloxi) Phe- nil ) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (3- (2- (dimetilamino) etoxi) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] iridina-7-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (3- (2- (4-metil-piperazina-1-il) -2-oxoetoxi) fenil) -3H-imidacloprid zo [4, 5-b] iridina-7-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (2- (4- metilpiperazina-1-il) -2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2- carboxamida; 2- (3- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbomoilbiciclo [2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidacloprid zo [ 4,5-b] iridina-2-il) benzamido) acético; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (Thil 2-metoxi-4-morfolina-4-il me- fenilamino) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - [6-cloro-2- (4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-il) 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] -biciclo [2.2 0.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-morfolina-4 il-tiazol-5 il) 3H- imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ácido isopropilamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - (6-cloro-2- (4- (1-metilpiperidinaina-4-iloxi) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7 ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (carbonil) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-4-metilpiperazinaa 1- -7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- 2- 6-cloro-(3- (2- (etilcarbamoil (dimetilamino) ) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridinaa-7- ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (3- (4-carbonil metilpiperazinaa-1-car-) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7- ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-(6-cloro-2-(3-(2-(4-(2-hidroxiopropil )piperazina-1-il )-2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7- ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (2- (4-metil-piperazina-1- il) etoxi) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina -7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(3-(piperazinae-1-carbonil )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-pirolidina -1-il-tiazol-5-il) 3H- imidazo [4,5-b] piridina -7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept- 5-eno-2-carboxílico isopropilamida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-pirolidina -1-il-tiazol-5-il) - 3H-imidazo [4,5-b] piridina -7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6- Bromo-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5- eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4-cloro-2 - ((R) -3-hidroxi-pirolidina -1-il) -tiazol - 5-il] -3H imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo dimetilamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S,2S,3R,4R)-3-{6-Cloro-2-[4-cloro-2-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-il )-tiazol -5-il ]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} biciclo isopropilamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- f 6-cloro-2- [4- cloro-2 - ((R) -3-hidroxi-pirolidina -1-il) - tiazol-5-il] -1H imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico isopropilamida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-Bromo-2- [4-cloro-2 - ((R) -3-hidroxi-pirolidina -1-il) tiazol-5-il] -3H imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1,2S,3R,4R)-3-[6-Cloro-2-(4-cloro-2-pirolidina-1-il -tiazol -5-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-biciclociclopropilamida de ácido [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4-cloro-2 - ((R) -3-hi- droxy-pirolidina -1-il) - tiazol-5-il] 3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino} biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ciclopropilamida ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- [6-cloro-2- (4-cloro-2-morfolina-4-il-tiazol-5-il) 3H- imidazo [4,5- b] piridina -7-ilamino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico ciclopropilamida ácido; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-cloro-2-(4-(piperazinae-1-carbonil )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4- (2-dimetilamino-etilcarbamoil) Phe- nil ] -3H-imidazo [4,5-b] iridina-7-ilamino } amida del ácido biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-(6-cloro-2-(4-(4-(2-hidroxiopropil )piperazinae-1-carbonil )fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (4- (1- (2-hidroxiopropil) piperidinaina-4-iloxi) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina -7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) - 3-(6-cloro-2-(3-(1-(2-hidroxiopropil )piperidinaina-4-il oxy)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; 1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6-cloro-2- (3- (4- (2-hidroxiopropil) piperazinaa-1-carbono il) fenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) piridina [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- (6- cloro-2-(4-(2-(4-(2-hidroxiopropil )piperazina-1-il )-2-oxoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; 4- (3- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbomoilbiciclo [2.2.1] hept-5-en-2- ilamino) -6-cloro-3H-imidazo [4,5 -b] iridina-2-il) benzoil) piperazinaa-2-carboxílico; 2- (4- (7 - ((1R, 2R, 3S, 4S) - 3-carbomoilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il )benzamido)acetic Identificación acción; (1S,2S,3R,4R)-3-(6-Cloro-2-[4-[2-(4-metil-piperazina-1-il )-etoxi]-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7- ilamino) biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico dimetilamida de ácido; (1S, 2S, 3R, 4R) -3- {6-cloro-2- [4- (2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxil ic dimetilamida Identificación acción; 2- (4- (7- (1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbomoilbiciclo (2.2.1) hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-imidacloprid zo (4,5-b) piridina-2-il) benzamido) -3-hidroxiopropanoico; 4- (4- (7- (1R, 2R, 3S, 4S) -3-carbomoilbiciclo[2.2.1] hept-5-en-2-ilamino) -6-cloro-3H-

imidazo [4,5-b] iridina-2-il) benzoil) piperazina-2-carboxílico; o 2-(3-(7-((1R,2R,3S,4S)-3-carbomolibiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilamino)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il) benzamido) -3-hidroxiopropanoico; o una sal del mismo.

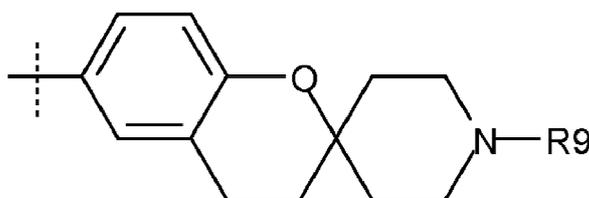
5

14. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 8, o una sal del mismo, en donde:

R1 es

10

15



;

20

R2 se selecciona de hidrógeno, bromo y cloro; y R4, R5 y R9 son cada uno H.

15. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 3, o una sal del mismo, en donde:

25

R1 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6; y cada R5 se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 14 que se selecciona de los siguientes:

30

(1S,2S,3R,4R)-3-[(6-bromo-2-spiro[cromano-2,4'-piperidinainaa]-6-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il)amino]biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida o (1S, 2S, 3R, 4R) -3 - [(6-cloro-2-espiro [cromano-2,4'-piperidinainaa] -6- il-3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-il) amino] biciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-carboxamida; o una sal del mismo.

35

17. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 15 que se selecciona de los siguientes:

40

45

N-[(1R,2R)-2-(6-Cloro-2-{2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazina-1-il )]-piperidinaina-1-il ]-fenil)-3H-imidazo[4,5- b] piridina-7-il) ciclohexil] metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-{6-Cloro-2-[4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-{6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino]-ciclohexil) metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2{6-Cloro-2-[2-metoxi-4-(4-morfolinaa-4-il -piperidinaina-1-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] ciclohexil) -metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[6-Cloro-2-(2-metoxi-5-morfolinaa-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino] ciclohexil) metanosulfonamida; o N-((1R,2R)-2-{6-Cloro-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirolidina-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino} ciclohexil) metanosulfonamida; o una sal del mismo.

50

18. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 7, o una sal del mismo, en donde:

R1 se selecciona de fenilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos R6.

19. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 18 que se selecciona de los siguientes:

55

60

(1S,2R,3S,4R)-3-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptano-2-carboxamida; (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (6-cloro-2- (4-morfolinaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -7-oxabicyclo [2.2. 1] heptano-2-carboxamida; o (1S, 2R, 3S, 4R) -3- (6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolinofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) -7 -oxabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida; o una sal del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 5 que se selecciona de los siguientes:

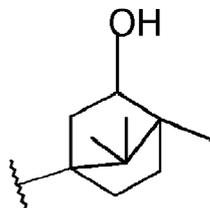
65

(1S,4S)-5-[6-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il ]-2,5-diaza-bicicloéster de tert-butilo [2.2.1] heptano-2-carboxílico; 6-Cloro-7-(1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il -2-(2-metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5- b] piridinaa; o (S)-1-((1S,4S)-5-[6-Cloro-2-(metoxi-4-morfolinaa-4-il -fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il ]-2,5-diaza-biciclo [2.2.1] hept-2-il) propan-2-ol;

o una sal del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 9, o una sal del mismo, en el que Z es

5



10

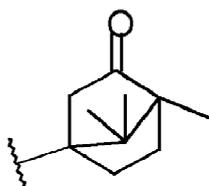
15 22. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 21 que se selecciona de los siguientes:

4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1] heptan-2-ol; (4S)-4-(6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il )-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1] heptan-2-ol; o 4- (6-cloro-2- (4-morfolinaaofenil) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) 1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptan- 2-ol ;  
o una sal del mismo.

20

23. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 9, o una sal del mismo, en el que Z es

25



30

24. Un compuesto de acuerdo con la reclamación 23 que se selecciona de los siguientes:

35

4-(6-cloro-2-(4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan- 2-ona; 4-(6-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinaaofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilamino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1] heptan-2-ona; o 4- (6-cloro-2- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -3H-imidazo [4,5-b] piridina-7-ilamino) 1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1] heptan-2-ona;  
o una sal del mismo.

40

25. Un compuesto según la reclamación 10 que es {(diexo) -3- [6-cloro-2- (2-metoxi-4-morfolina-4-ilmetilfenil) 3H-imidazo [4,5-b] piridinaa 7-ilamino] bicyclo [2.2.1] hept-5-en-2-il} -metanol, o una sal del mismo.

45

26. Un compuesto farmacéutico que comprende de acuerdo con cualquiera de las reclamaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50

27. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reclamaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la quinasa ALK y / o quinasa JAK2, donde la enfermedad o trastorno se selecciona de cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, neuroblastoma, carcinoma epidermoide de esófago, hemangioma, y carcinoma de células escamosa de cuello o cabeza, cáncer de próstata, leucemia mieloide, melanoma, glioblastoma, astrocitoma, linfoma anaplásico de células grandes, tumor miofibroblástico inflamatorio, síndrome mieloproliferativo crónico (MPN) u otros tumores sólidos.

55

60

65