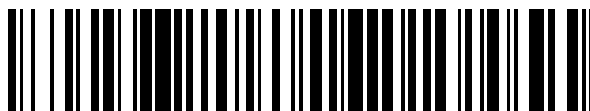


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 179**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2014 PCT/US2014/011612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14113429**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2014 E 14702393 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2945636**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina sustituidos, composiciones de los mismos, y métodos de tratamiento con los mismos**

30 Prioridad:

16.01.2013 US 201361753259 P

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

19.10.2017

73 Titular/es:

**SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
10300 Campus Point Drive, Suite 100
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**CALABRESE, ANDREW ANTONY;
JEFFY, BRANDON DAVID;
ROBINSON, DALE;
ZHU, DAN;
HUANG, DEHUA;
ELSNER, JAN;
BOYLAN, JOHN FREDERICK;
TEHRANI, LIDA;
NAGY, MARK, A.;
RAHEJA, RAJ, KUMAR;
ERDMAN, PAUL;
NARLA, RAMA, K.;
HARRIS, ROY, L.;
TRAN, TAM, MINH;
RIGGS, JENNIFER R.;
NING, YUHONG y
XU, SHUICHAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 638 179 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirrolopirimidina sustituidos, composiciones de los mismos, y métodos de tratamiento con los mismos

Campo

- 5 En la presente memoria se proporcionan ciertos compuestos de pirrolopirimidina, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de tales compuestos, y el uso de tales compuestos en métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama, más particularmente cáncer de mama triple negativo, que comprenden administrar una cantidad eficaz de tales compuestos de pirrolopirimidina a un sujeto necesitado de ello.

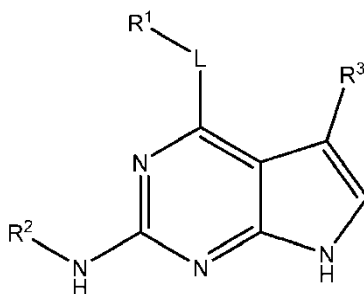
Antecedentes

- 10 Cada año se diagnostican en todo el mundo más de 1,3 millones de nuevos casos de cáncer de mama. A pesar de los avances en prevención, resección quirúrgica, quimioterapia y terapia dirigida a dianas en la pasada década, se estima que aproximadamente 450.000 mujeres morirán de esta enfermedad globalmente cada año. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un subtipo que abarca un subconjunto heterogéneo de tumores que comparten tres características definitorias: falta de receptor de estrógenos (ER) y receptor de progesterona (PR), y falta de sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La mayoría de los TNBCs son de grado histológico alto, con más del 90% de TNBC reportados que son de histología ductal invasiva. Esos tumores también representan una gran proporción de cánceres de mama metastásicos. Actualmente, la quimioterapia estándar sigue siendo la piedra angular de tratamiento para pacientes con TNBC en los ajustes preoperatorios y adyuvantes. Sin embargo, los tumores de TNBC tienen un alto riesgo de recaída, independientemente del grado y la fase. Si bien el TNBC representa sólo el 15% al 20% del cáncer de mama, es responsable de un número desproporcionado de muertes por cáncer de mama, debido a la falta de agentes eficaces. Por lo tanto, el TNBC sigue siendo un gran desafío para médicos y pacientes. La búsqueda de terapias eficaces para esta enfermedad es un foco principal para los esfuerzos para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

- 25 La citación o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no es para ser interpretada como una admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

Compendio

En la presente memoria se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

- 30 y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros e isotopólogos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y L son como se definen en la presente memoria.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotopólogo farmacéuticamente aceptable del mismo (denominándose cada uno en la presente memoria "Compuesto de Pirrolopirimidina ") es útil para tratar o prevenir el cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC).

- 35 En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria Compuestos de Pirrolopirimidina descritos en la presente descripción, tales como, por ejemplo, en la Tabla 1.

En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina descrito en la presente memoria, y un soporte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral.

- 40 En un aspecto, se proporciona en la presente memoria el uso de compuestos inventivos en métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), que comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina descrito en la presente memoria. En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria el uso de los compuestos inventivos en métodos para tratar

o prevenir el cáncer de mama, en particular cáncer de mama triple negativo (TNBC), que comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina descrito en la presente memoria y un soporte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto se proporcionan en la presente memoria métodos para preparar Compuestos de Pirrolopirimidina descritos en la presente memoria.

Las presentes realizaciones pueden ser entendidas con más claridad por referencia a la descripción detallada y ejemplos, que pretenden ilustrar realizaciones no limitantes.

Descripción detallada

Definiciones

10 Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, *terc*-pentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en la presente memoria están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos y realizaciones 15 ilustrativas descritas en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂, o O(alquilo)aminocarbonilo.

25 Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o unidos por puente que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples o unidos por puente tales como 1-biciclo[1,1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Tales grupos cicloalquilo sustituidos 30 incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanol y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (p.ej., fenilo) o anillos condensados múltiples (p.ej., naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Anillos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas anulares aromáticos-alifáticos condensados (p.ej., indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema anular arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema anular heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos de anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema anular heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (p.ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (p.ej., indolilo-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (p.ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (p.ej., azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (p.ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (p.ej., benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p.ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo.

55 Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (denominado también heteroarilo) o no aromático en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros grupos tales tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros de anillo. Los heterociclilos también pueden

estar unidos a otros grupos en cualquier átomo de anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas anulares insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo y imidazolidinilo (p.ej., imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies anulares condensadas, que incluyen las que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos condensados, tales como, por ejemplo, 1- y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (p.ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (p.ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas anulares policíclicos unidos por puente que contienen un heteroátomo, tales como, pero no limitados a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, grupos aziridinilo, azetidino, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p.ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (p.ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (p.ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p.ej., tetrahydro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditanilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (p.ej., indolilo-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo (p.ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (p.ej., 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (p.ej., azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p.ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies anulares condensadas que comprendan un grupo aromático condensado. Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidino, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p.ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (p.ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p.ej., tetrahydro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, ditanilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser mono-sustituidos o sustituidos más que una vez, tales como, pero no limitados a, grupos piridilo o morfolinilo, que están sustituidos en 2, 3, 4, 5, o 6, o disustituidos con diversos sustituyentes tales como los enumerados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquilo-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son como se definieron anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto las porciones alquilo como las cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, propilciclopentilo, propilciclohexilo y similares.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquilo-arilo, en donde alquilo y arilo se definen anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo, o tanto las porciones alquilo como las arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquilo-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo se definen anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo, o tanto las porciones alquilo como las heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, e indol-2-ilpropilo.

Un "halógeno" es cloro, yodo, bromo o fluoro.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se describió anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en donde alquilo se define anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquilo)-O-(alquilo), en donde alquilo se define anteriormente.

Un grupo "amina" es un radical de la fórmula: -NH₂.

- Un grupo "hidroxilamina" es un radical de la fórmula: $-N(R^{\#})OH$ o $-NHOH$, en donde $R^{\#}$ es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en la presente memoria.
- 5 Un grupo "alcoxiamina" es un radical de la fórmula: $-N(R^{\#})O$ -alquilo o $-NHO$ -alquilo, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.
- Un grupo "aralcoxiamina" es un radical de la fórmula: $-N(R^{\#})O$ -arilo o $-NHO$ -arilo, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.
- Un grupo "alquilamina" es un radical de la fórmula: $-NH$ -alquilo o $-N$ (alquilo)₂, en donde cada alquilo es independientemente como se definió anteriormente.
- 10 Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: $-C(=O)N(R^{\#})_2$, $-C(=O)NH(R^{\#})$ o $-C(=O)NH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.
- Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: $-NHC(=O)(R^{\#})$ o $-N$ (alquilo) $C(=O)(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definieron anteriormente.
- 15 Un grupo "O(alquilo)aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: $-O$ (alquilo) $C(=O)N(R^{\#})_2$, $-O$ (alquilo) $C(=O)NH(R^{\#})$ o $-O$ (alquilo) $C(=O)NH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- Un grupo "N-óxido" es un radical de la fórmula: $-N^+-O^-$.
- Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula: $-C(=O)OH$.
- Un grupo "cetona" es un radical de la fórmula: $-C(=O)(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.
- Un grupo "aldehído" es un radical de la fórmula: $-CH(=O)$.
- 20 Un grupo "éster" es un radical de la fórmula: $-C(=O)O(R^{\#})$ o $-OC(=O)(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.
- Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: $-N$ (alquilo) $C(=O)N(R^{\#})_2$, $-N$ (alquilo) $C(=O)NH(R^{\#})$, $-N$ (alquilo) $C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{\#})$, o $-NHC(=O)NH_2$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definieron anteriormente.
- 25 Un grupo "imina" es un radical de la fórmula: $-N=C(R^{\#})_2$ o $-C(R^{\#})=N(R^{\#})$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- Un grupo "imida" es un radical de la fórmula: $-C(=O)N(R^{\#})C(=O)(R^{\#})$ o $-N((C=O)(R^{\#}))_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- 30 Un grupo "uretano" es un radical de la fórmula: $-OC(=O)N(R^{\#})_2$, $-OC(=O)NH(R^{\#})$, $-N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$, o $-NHC(=O)O(R^{\#})$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- Un grupo "amidina" es un radical de la fórmula: $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$, $-C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$, $-C(=N(R^{\#}))NH_2$, $-C(=NH)N(R^{\#})_2$, $-C(=NH)NH(R^{\#})$, $-C(=NH)NH_2$, $-N=C(R^{\#})N(R^{\#})_2$, $-N=C(R^{\#})NH(R^{\#})$, $-N=C(R^{\#})NH_2$, $-N(R^{\#})C(R^{\#})=N(R^{\#})$, $-NHC(R^{\#})=N(R^{\#})$, $-N(R^{\#})C(R^{\#})=NH$, o $-NHC(R^{\#})=NH$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- 35 Un grupo "guanidina" es un radical de la fórmula: $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$, $-NHC(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})C(=NH)N(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$, $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH_2$, $-NHC(=NH)N(R^{\#})_2$, $-NHC(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$, $-NHC(=N(R^{\#}))NH_2$, $-NHC(=NH)NH(R^{\#})$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-N=C(N(R^{\#})_2)_2$, $-N=C(NH(R^{\#}))_2$, o $-N=C(NH_2)_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- 40 Un grupo "enamina" es un radical de la fórmula: $-N(R^{\#})C(R^{\#})=C(R^{\#})_2$, $-NHC(R^{\#})=C(R^{\#})_2$, $-C(N(R^{\#})_2)=C(R^{\#})_2$, $-C(NH(R^{\#}))=C(R^{\#})_2$, $-C(NH_2)=C(R^{\#})_2$, $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(N(R^{\#})_2)$, $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH(R^{\#}))$ o $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- Un grupo "oxima" es un radical de la fórmula: $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$, $-C(=NOH)(R^{\#})$, $-CH(=NO(R^{\#}))$, o $-CH(=NOH)$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- 45 Un grupo "hidrazida" es un radical de la fórmula: $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$, $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$, $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$, $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$, $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$, o $-C(=O)NHNH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.
- Un grupo "hidrazina" es un radical de la fórmula: $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$, $-NHN(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$, $-N(R^{\#})NH_2$, $-NHNH(R^{\#})_2$, o $-NHNH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.

Un grupo "hidrazona" es un radical de la fórmula: $-C(=N-N(R^{\#})_2)(R^{\#})_2$, $-C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$, $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#})_2)$, o $-NH(N=C(R^{\#})_2)$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.

Un grupo "azida" es un radical de la fórmula: $-N_3$.

Un grupo "isocianato" es un radical de la fórmula: $-N=C=O$.

5 Un grupo "isotiocianato" es un radical de la fórmula: $-N=C=S$.

Un grupo "cianato" es un radical de la fórmula: $-OCN$.

Un grupo "tiocianato" es un radical de la fórmula: $-SCN$.

Un grupo "tioéter" es un radical de la fórmula: $-S(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.

Un grupo "tiocarbonilo" es un radical de la fórmula: $-C(=S)(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.

10 Un grupo "sulfinilo" es un radical de la fórmula: $-S(=O)(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.

Un grupo "sulfona" es un radical de la fórmula: $-S(=O)_2(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se definió anteriormente.

Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula: $-NHSO_2(R^{\#})$ o $-N(\text{alquilo})SO_2(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ se definen anteriormente.

15 Un grupo "sulfonamida" es un radical de la fórmula: $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$, o $-S(=O)_2NH(R^{\#})$, o $-S(=O)_2NH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.

Un grupo "fosfonato" es un radical de la fórmula: $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$, o $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.

Un grupo "fosfina" es un radical de la fórmula: $-P(R^{\#})_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se definió anteriormente.

20 Cuando se dice que los grupos descritos en la presente memoria, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituídos," pueden estar sustituídos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos y realizaciones ilustrativas descritas en la presente memoria, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amina; alquilamina; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂; O(alquilo)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p.ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p.ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilalcoxi.

35 Como se emplea en la presente memoria, el término "Compuesto de Pirrolopirimidina" se refiere a compuestos de fórmula (I), así como a realizaciones adicionales proporcionadas en la presente memoria. En una realización, un "Compuesto de Pirrolopirimidina" es un compuesto expuesto en la Tabla 1. El término "Compuesto de Pirrolopirimidina" incluye sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros e isotopólogos farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

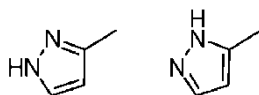
40 Como se emplea en la presente memoria, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y base inorgánico y un ácido y base orgánico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, alginico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicoiloico, esteárico, succínico, sulfanílico, azufreico, tartárico y p-toluenosulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, azufreico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen por tanto sales de hidrocloruro y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un Compuesto de Pirrolopirimidina que está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exento de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más que aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más que aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más que aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más que aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los Compuestos de Pirrolopirimidina pueden tener centros quirales y pueden producirse como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas las formas isoméricas tales están incluidas dentro de las realizaciones descritas en la presente memoria, incluyendo mezclas de las mismas.

El uso de formas estereoméricamente puras de tales Compuestos de Pirrolopirimidina, así como el uso de mezclas de esas formas, están abarcados por las realizaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o no iguales de los enantiómeros de un Compuesto de Pirrolopirimidina particular en métodos y composiciones descritos en la presente memoria. Estos isómeros pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente usando técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, p.ej., Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Debe apuntarse también que los Compuestos de Pirrolopirimidina pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de Pirrolopirimidina se aíslan como el isómero E o bien Z. En otras realizaciones, los Compuestos de Pirrolopirimidina son una mezcla de los isómeros E y Z.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio una con otra. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en disolución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros uno de otro:



Como entiende fácilmente un experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomerismo, y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

Debe apuntarse también que los Compuestos de Pirrolopirimidina pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C), o pueden ser enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C) o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se emplea en la presente memoria, un "isotópologo" es un compuesto isotópicamente enriquecido. El término "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también puede hacer referencia a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la composición isotópica natural de ese átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados e isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, p.ej., agentes terapéuticos para el cáncer de mama, reactivos para investigación, p.ej., reactivos para ensayos de unión, y agentes para diagnóstico, p.ej., agentes para la obtención de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los Compuestos de Pirrolopirimidina descritos en la presente memoria, ya sean radioactivas o no, pretenden estar abarcadas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporcionan isotopólogos de los Compuestos de Pirrolopirimidina, por ejemplo, los isotopólogos son Compuestos de Pirrolopirimidina enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

Debe apuntarse también que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre para esa estructura, se acuerda que la estructura representada es más correcta.

"Tratar", como se emplea en la presente memoria, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de un trastorno, enfermedad o afección, de uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o

ralentización o detención de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del propio trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC). En algunas realizaciones, "tratar" significa un alivio, en su totalidad o en parte, del cáncer de mama, o los síntomas asociados con el cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC), o una ralentización, o detención de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas.

"Prevenir", como se emplea en la presente memoria, significa un método para retrasar y/o excluir el comienzo, recurrencia o extensión, en su totalidad o en parte, del cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC); bloquear que un sujeto adquiera cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC); o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC).

El término "cantidad eficaz", en relación con un Compuesto de Pirrolopirimidina, significa una cantidad capaz de tratar o prevenir el cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC), o los síntomas del mismo, descrito en la presente memoria. La cantidad eficaz del Compuesto de Pirrolopirimidina, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un sujeto en unidad de dosificación para administración parenteral. Como será evidente para los expertos en la técnica, es de esperar que la cantidad eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina descrito en la presente memoria puede variar según la gravedad de la indicación que se trata.

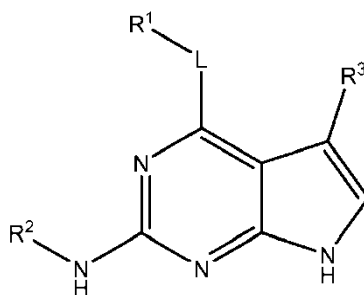
Los términos "paciente" y "sujeto", como se emplean en la presente memoria, incluyen un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener cáncer de mama, en particular, cáncer de mama triple negativo (TNBC), o síntomas del mismo. En una realización, un paciente es un ser humano que tiene cáncer de mama triple negativo histológicamente o citológicamente confirmado, incluyendo sujetos que han sufrido progresión (o han sido capaces de tolerar) terapia anticáncer estándar o para los que no existe terapia anticáncer estándar.

Como se emplea en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "cáncer" se refiere a o describe la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama triple negativo.

"Cáncer de mama triple negativo", como se emplea en la presente memoria, significa cáncer de mama que no expresa las proteínas correspondientes al receptor de estrógenos (ER)- y receptor de progesterona (PR), y que no sobreexpresa la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2/neu).

Compuestos de pirrolopirimidina

Se proporcionan en la presente memoria compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros e isotopólogos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R³ es heterociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, y

L es O;

a condición de que el compuesto no sea

4-[[trans-3-(metilamino)ciclobutilo]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina,

5 N-[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-metil-N-[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(3-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-[trans-3-[[2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-N-metil-2-Propenamida,

10 N-metil-N-[trans-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-metil-N-[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

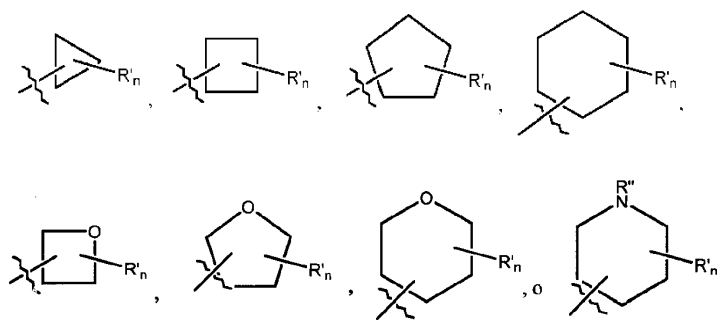
15 N-metil-N-[trans-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-[cis-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(3-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida o

1-[(3R,4R)-3-metoxi-4-[[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-1-pirrolidinil]-2-Propen-1-ona.

20 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, o 2,2-dimetilpropilo sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, o 2,2-dimetilpropilo sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones de la fórmula (I), en donde R¹ es alquilo, el alquilo está sustituido con uno o más -OR o -NR₂, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido. Por ejemplo R¹ es -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂NHCH₃. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (I), R¹ es cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, por ejemplo, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con uno o más -CN, halógeno, -OR o un alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones el cicloalquilo está sustituido con uno o más -CN, -F, -OH o -CH₃. En algunas otras realizaciones de compuestos de fórmula (I), R¹ es heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, R¹ es oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo o piperidinilo sustituidos o no sustituidos.

En algunas otras realizaciones de compuestos de fórmula (I), R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,



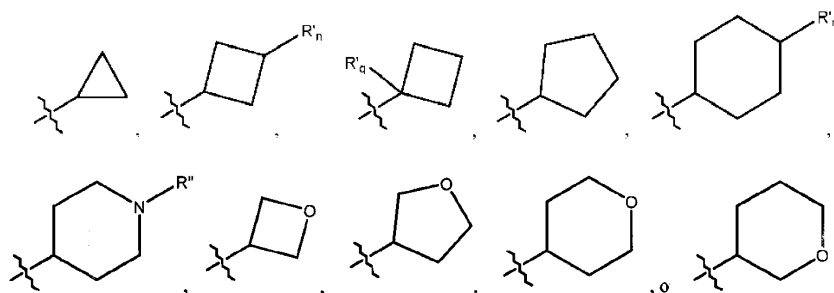
35 en donde

cada R' es independientemente -CN, halógeno, -OR o alquilo C₁₋₃;

R'' es -H o alquilo C₁₋₃;

cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido; y n es 0-2.

40 En algunas de tales realizaciones, R¹ es metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, o 2,2-dimetilpropilo sustituidos o no sustituidos,



y R' es -CN, -F, -OH o -CH₃;

R'' es -CH₃;

5 n es 0, 1 o 2; y

q es 0 o 1.

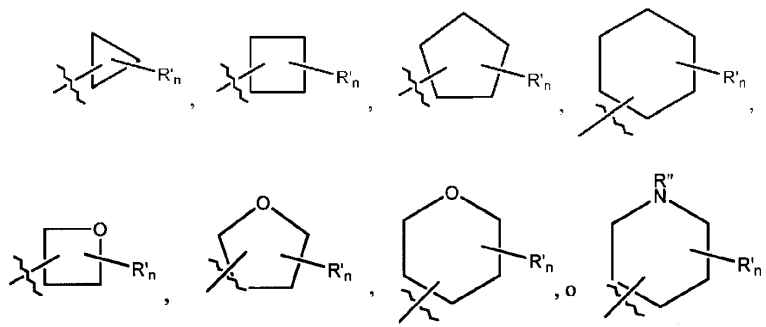
También se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula (I), en donde R² es fenilo sustituido. En algunas de tales realizaciones, R² es fenilo, sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, halógeno, -CN, -OR⁵, -C(=O)NR⁵, -C(=O)(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=O)(alquilheterociclilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)R⁵, -SO₂NR⁵, o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde cada R⁵ es independientemente -H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² es fenilo, sustituido con uno o más -(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)NR₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NR₂, -C(=O)NR(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂OR, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂NR₂, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂C(=O)NR₂, -C(=O)N(cicloalquilo sustituido o no sustituido)(CH₂)₀₋₂OR, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₃(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=O)(CH₂)₀₋₃(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=NR)NR₂, -NRC(=O)R, -SO₂NR₂, -SO₂R, o heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones, cada R es independientemente -H o -CH₃.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R² es fenilo, sustituido con uno o más -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NC(CH₃)₃, -C(=O)NHCH₂CH₂F, -C(=O)NHCH₂CHF₂, -C(=O)NHCH₂CF₃, -C(=O)NHCH₂CF₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CN, -C(=O)N(CH₃)CH₂CN, -C(=O)NHCH₂CH₂CN, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CN, -C(=O)NH-ciclobutilo, -C(=O)NH-(hidroxi-ciclobutilo), -C(=O)NH-ciclopentilo, -C(=O)NH-(hidroxilo-ciclopentilo), -C(=O)NHCH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)NHCH₂CH(CH₃)OH, -C(=O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -C(=O)NHCH(CH₃)CH₂OH, -C(=O)NHC(CH₃)₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₃), -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₂CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(ciclopropilo)CH₂CH₂OH, -C(=O)NH-oxetanilo, -C(=O)N(CH₃)-oxetanilo, -C(=O)NH-(metil-oxetanilo), -C(=O)NH-azetidino, -C(=O)NH-(metilazetidino), -C(=O)NH-(1-acetiloazetidino), -C(=O)NH-pirrolidilo, -C(=O)NH-piperidilo, -C(=O)NH-tetrahidrofuranilo, -C(=O)N(CH₃)-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NH-tetrahidropiranilo, -C(=O)N(CH₃)-tetrahidropiranilo, -C(=O)NHCH₂-oxetanilo, -C(=O)N(CH₃)CH₂-oxetanilo, -C(=O)NHCH₂-(metil-oxetanilo), -C(=O)N(CH₃)CH₂-(metil-oxetanilo), -C(=O)NHCH₂-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NHCH₂-tetrahidropiranilo, -C(=O)NHCH₂-dioxanilo, -C(=O)aziridinilo, -C(=O)(metil-aziridinilo), -C(=O)(dimetil-aziridinilo), -C(=O)(hidroximetil-aziridinilo), -C(=O)azetidino, -C(=O)pirrolidinilo, -C(=O)(hidroxilo-pirrolidinilo), -C(=O)(hidroxilo-pirrolidinilo), -C(=O)(dimetoxipirrolidinilo), -C(=O)morfolinilo, -C(=O)piperazinilo, -C(=O)(metilpiperazinilo), -C(=O)(hidroxilo-piperidilo), -C(=O)(fluoropiperidinilo), -C(=O)(metoxi-piperidilo), -C(=NH)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂CH₃, o pirazolilo sustituido o no sustituido. En algunas otras realizaciones, R² es fenilo, sustituido con uno o más -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NC(CH₃)₃, -C(=O)NHCH₂CH₂F, -C(=O)NHCH₂CF₂CH₃, -C(=O)N(CH₃)CH₂CN, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CN, -C(=O)NH-(3-hidroxi-ciclobutilo), -C(=O)NH-ciclopentilo, -C(=O)NH-(2-hidroxociclopentilo), -C(=O)NHCH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH(CH₃)OH, -C(=O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -C(=O)NHCH(CH₃)CH₂OH, -C(=O)NHC(CH₃)₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₃), -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(ciclopropilo)CH₂CH₂OH, -C(=O)NH-oxetanilo, -C(=O)N(CH₃)-oxetanilo, -C(=O)NH-(3-metil-oxetanilo), -C(=O)NH-(1-metilazetidino), -C(=O)NH-(1-acetilazetidino), -C(=O)NH-piperidilo, -C(=O)NH-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NH-tetrahidropiranilo, -C(=O)N(CH₃)-tetrahidropiranilo, -C(=O)NHCH₂-oxetanilo, -C(=O)N(CH₃)CH₂-(3-metil-oxetanilo), -C(=O)NHCH₂-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NHCH₂-tetrahidropiranilo, -C(=O)NHCH₂-dioxanilo, -C(=O)aziridinilo, -C(=O)(2-metil-aziridinilo), -C(=O)(2,2-dimetil-aziridinilo), -C(=O)(2-(hidroximetil)aziridinilo), -C(=O)azetidino, -C(=O)pirrolidinilo, -C(=O)(3-hidroxi-4-metoxipirrolidinilo), -C(=O)(3,4-dimetoxipirrolidinilo), -C(=O)morfolinilo, -C(=O)piperazinilo, -C(=O)(4-metilpiperazinilo), -C(=O)(4-hidroxi-piperidilo), -

C(=O)(4,4-difluoropiperidinilo), -(C=O)(4-metoxi-piperidilo), -C(=NH)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂CH₃, o pirazolilo sustituido o no sustituido.

5 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R² es pirazolilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, indazolilo sustituido o no sustituido o isoindolinona sustituida o no sustituida. En algunas de tales realizaciones, R² está sustituido con uno o más halógeno, alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, -OR, -C(=O)NR₂, o heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R² es pirazolilo sustituido con uno o más -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, o tetrahidropiranilo. Alternativamente, R² es piridilo, sustituido con uno o más -OCH₃, C(=O)NHCH₃, o tetrahidropiranilo. En aún otras realizaciones, R² es indazolilo o isoindolinona, sustituidos con uno o más -CH₃.

10 En algunas de tales realizaciones de R², R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,



en donde

cada R' es independientemente -OR o alquilo C₁₋₃;

15 R'' es -H o alquilo C₁₋₃;

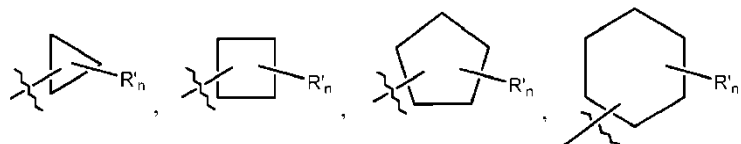
cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido; y

n es 0-2.

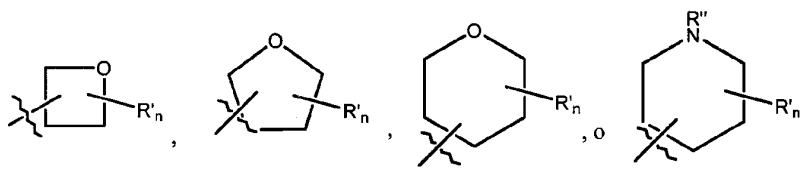
20 En aún otras realizaciones de compuestos de fórmula (I), R³ es heterociclilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolono, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo o quinolilo sustituidos o no sustituidos, en donde R³ no es piridilo cuando R² es pirazolilo. En algunas de tales realizaciones, el heterociclilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, halógeno, -OR, -CN, -NR₂, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, o triazolilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -CH₃, -CH(CH₃)₂, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH(CH₃), -NHC(=O)CH₃, o triazolilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones, el pirazolilo está sustituido con uno o más -CH₃, o -Cl. En otras, el piridilo está sustituido con uno o más -CH₃, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH(CH₃) o -NHC(=O)CH₃. En aún otras, el benzoxazolilo está sustituido con uno o más -CH₃, -CH(CH₃)₂, -F o -OCH₂CH₃.

30 En otras realizaciones de compuestos de fórmula (I), R³ es arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, R³ es fenilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones, el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno, -CN, -OR, -NR₂, -NRSO₂R', -NR(C=O)NR₂, -NR(C=O)R', -COOR, -(C=O)NR₂, -C(=NH)NR₂, -SO₂R', o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, y R' es alquilo C₁₋₃. En aún otras realizaciones, el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CN, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -NH(C=O)NH₂, -NH(C=O)CH₃, -COOCH₃, -(C=O)NHCH₃, -C(=N)NH₂, -SO₂CH₃, triazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, o imidazolilo sustituido o no sustituido.

En algunas de tales realizaciones de R³, R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,



40



en donde

cada R' es independientemente -OR o alquilo C₁₋₃;

R'' es -H o alquilo C₁₋₃;

5 cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido; y

n es 0-2.

En algunas de tales realizaciones, R² es fenilo, sustituido con uno o más -(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)NR₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NR₂, -C(=O)NR(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂OR, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂NR₂, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂C(=O)NR₂, -C(=O)N(cicloalquilo sustituido o no sustituido)(CH₂)₀₋₂OR, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₃(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=O)N(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C(=O)(CH₂)₀₋₃(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=NR)NR₂, -NRC(=O)R, -SO₂NR₂, -SO₂R, o heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido.

Realizaciones adicionales proporcionadas en la presente memoria incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares expuestas anteriormente.

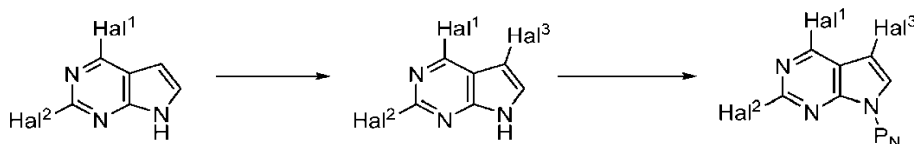
15 En otras realizaciones, el compuesto en una concentración de 10 μM inhibe la proliferación celular del cáncer de mama triple negativo en al menos aproximadamente 50%.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), el compuesto se selecciona de la Tabla 1, o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un compuesto de la Tabla 1 con nivel de actividad B, o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, se proporciona en la presente memoria un compuesto de la Tabla 1 con nivel de actividad C, o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otras realizaciones, se proporciona en la presente memoria un compuesto de la Tabla 1 con nivel de actividad D, o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los Compuestos de Pirrolopirimidina expuestos en la Tabla 1 se ensayaron en ensayos de proliferación celular de cáncer de mama descritos en la presente memoria, y se encontró que tenían actividad como agentes anticáncer de mama. En una realización, el Compuesto de Pirrolopirimidina es un compuesto descrito en la presente memoria, en donde el compuesto en una concentración de 10 μM inhibe la proliferación celular de cáncer de mama, por ejemplo proliferación celular de cáncer de mama triple negativo, en al menos aproximadamente 50% o más.

30 Métodos para preparar compuestos de pirrolopirimidina

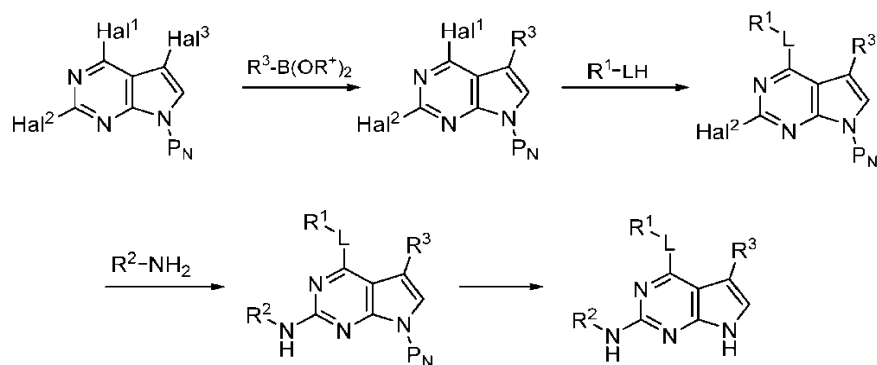
Los Compuestos de Pirrolopirimidina descritos en la presente memoria pueden prepararse usando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles en el mercado. A modo de ejemplo y no limitación, los Compuestos de Pirrolopirimidina de fórmula (I) como se bosqueja en los Esquemas 1, 2 y 3, mostrados a continuación, así como en los ejemplos expuestos en la presente memoria. De apuntarse que un experto en la técnica puede modificar los procedimientos expuestos en los esquemas ilustrativos y ejemplos para llegar al producto deseado.



Esquema 1

40 Pueden prepararse materiales de partida de pirrolopirimidina derivatizados apropiadamente, en donde Hal¹, Hal² y Hal³ son cada uno halógeno (por ejemplo Hal¹ es -Cl, Hal² es -Cl, y Hal³ es -I o -Br), y P_N es un grupo protector (por ejemplo SEM, Boc, Tritilo, Tosilo, Bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o THP), como se muestra en el Esquema 1. Se introdujo Hal³ (I o bien Br) por tratamiento de la pirrolo[2,3-d]pirimidina dihalogenada con N-halosuccinimida (es decir, yodo- o bromosuccinimida, respectivamente) en un disolvente, tal como, por ejemplo,

DCM. Posteriormente, el grupo del nitrógeno del pirrol puede ser protegido opcionalmente con un grupo protector P_N , tal como, por ejemplo, SEM (por ejemplo por tratamiento con SEM-cloruro en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF o THF), Boc (por ejemplo por tratamiento con Boc-anhídrido en presencia de una base tal como hidruro de sodio, TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM, acetonitrilo, THF, NMP o DMF, opcionalmente en presencia de DMAP), Tritilo (por ejemplo por tratamiento con cloruro de tritilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM, THF, NMP o DMF), Tosilo (por ejemplo por tratamiento con cloruro de tosilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM, THF, NMP o DMF), Bencilo (por ejemplo por tratamiento con bromuro de bencilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM, THF o DMF), 4-Metoxibencilo (por ejemplo por tratamiento con bromuro de 4-metoxibencilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM, THF o DMF), 2,4-Dimetoxibencilo (por ejemplo por tratamiento con bromuro de 4-metoxibencilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM, THF o DMF), o THP (por ejemplo por tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de una cantidad catalítica de ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente tal como DCM, THF o 1,4-dioxano).

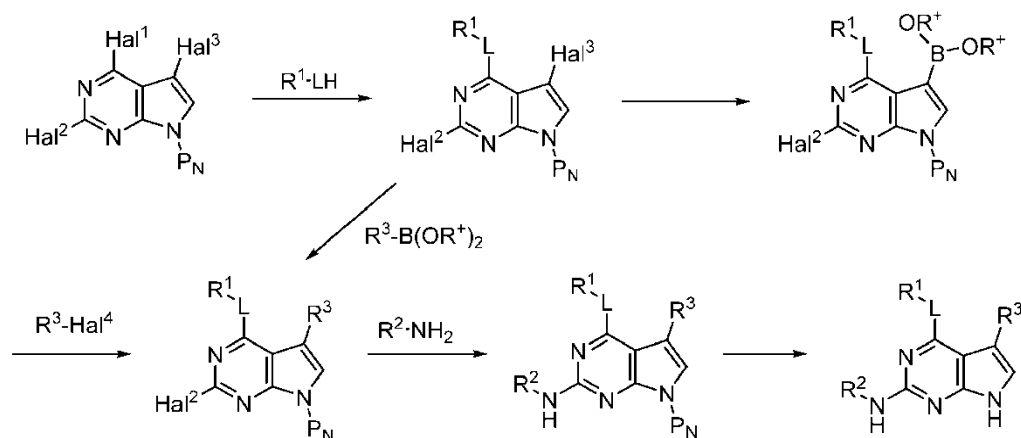


Esquema 2

Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (I), en donde L, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la presente memoria, pueden prepararse partiendo de la pirrolo[2,3-d]pirimidina derivatizada, opcionalmente protegida (esto es, el grupo protector P_N definido anteriormente puede estar presente o ausente, en donde cuando P_N está ausente, está reemplazado por hidrógeno), por tratamiento con el ácido borónico apropiado o éster de borato $R^3-B(OR^+)_2$ (en donde R^+ es -H, alquilo inferior, o, junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos forman un boronato cíclico), en presencia de un catalizador de paladio (tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II)diclorometano), en un disolvente (tal como 1,4-dioxano/agua) y una base (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio), a temperatura elevada (por ejemplo, 60 °C - 100 °C). Las condiciones de reacción y reactivos típicos pueden encontrarse en la presente memoria. El compuesto resultante se trata con R^1-LH , en un disolvente (por ejemplo 1,4-dioxano o DMSO), en presencia de una base (por ejemplo, terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio, o carbonato de potasio), opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, 20 °C - 90 °C). El sustituyente R^2 es introducido después por tratamiento con la amina R^2NH_2 , en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidena)paladio(0) o acetato de paladio(II)), un ligando (por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, o [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil]-rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilfosfina), una base (por ejemplo, carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o carbonato de sodio), a temperatura elevada (por ejemplo, 100 °C - 150 °C).

Cuando P_N está presente, la desprotección proporciona compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, cuando P_N es Boc, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl, en un disolvente tal como DCM o THF; cuando P_N es SEM, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con TFA en DCM para dar el hemiaminal, después tratamiento con hidróxido de amonio acuoso, en un disolvente, por ejemplo metanol, etanol o 1,4-dioxano, o tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente, por ejemplo, metanol o 1,4-dioxano; cuando P_N es tritilo, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl, en un disolvente tal como DCM o THF; cuando P_N es tosilo, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente tal como agua o metanol; cuando P_N es bencilo, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con paladio sobre carbón (10%) en presencia una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente tal como metanol, etanol o acetato de etilo; cuando P_N es 4-metoxibencilo, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como TFA, puro o en un disolvente tal como DCM o THF; cuando P_N es 2,4-dimetoxibencilo, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como TFA, puro o en un disolvente tal como DCM o THF; o cuando P_N es THP, la desprotección se consigue, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl, en un disolvente tal como DCM, THF o 1,4-dioxano.

Alternativamente, el orden de introducción de cadenas laterales puede ser cambiado, con la incorporación de R¹-L primero, seguido de la introducción de R³ y R², y finalmente la desprotección, usando los métodos descritos anteriormente, para proporcionar compuestos de fórmula (I).



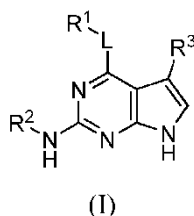
5

Esquema 3

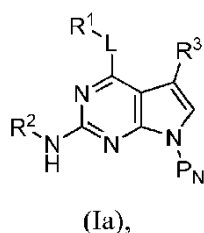
Se muestra una tercera estrategia en el Esquema 3. La pirrolo[2,3-d]pirimidina derivatizada, opcionalmente protegida (esto es, el grupo protector P_N definido anteriormente puede estar presente o ausente, en donde, cuando P_N está ausente, está reemplazado por hidrógeno), es, como antes, tratada con R¹-LH, para introducir el sustituyente L-R¹. Posteriormente, el tratamiento con una base fuerte (por ejemplo, n-butil-litio) y un borato (por ejemplo, B(OR⁺)₃), en donde R⁺ es un alquilo inferior tal como metilo), forma el derivado de boronato de pirrolo[2,3-d]pirimidina, en donde R⁺ es -H. Alternativamente, el éster borónico de pirrolo[2,3-d]pirimidina puede formarse por tratamiento con un boronato (por ejemplo, [B(OR⁺)₂]₂), en donde R⁺ junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano) y una base, tal como acetato de potasio en un disolvente, tal como 1,4-dioxano o DMF. La introducción de la cadena lateral R³ se lleva a cabo por tratamiento con R³-Hal⁴ (en donde Hal⁴ es -Br, -I o -Cl) en presencia de un catalizador de paladio (tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano), en un disolvente (tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano/agua) y una base (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio), a temperatura elevada (por ejemplo, 60 °C - 100 °C). Alternativamente, R³ se introduce, como antes, por tratamiento del intermedio que contiene Hal³ con el ácido borónico o éster de borato apropiados, en presencia de un catalizador de paladio (tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II) diclorometano), en un disolvente (tal como 1,4-dioxano/agua) y una base (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio), a temperatura elevada (por ejemplo, 60 °C - 100 °C). Los compuestos de fórmula (I) se obtienen como antes por los métodos descritos anteriormente, por tratamiento con R²-NH₂ y opcionalmente desprotección.

25

En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria métodos para preparar un compuesto de fórmula (I):



comprendiendo los métodos desproteger un compuesto de fórmula (Ia)



30

por tratamiento con

- a. cuando P_N es Boc, un ácido;
 - b. cuando P_N es SEM, un ácido seguido de hidróxido de amonio; o fluoruro de tetrabutilamonio;
 - c. cuando P_N es tritilo, un ácido;
 - 5 d. cuando P_N es tosilo, una base;
 - e. cuando P_N es bencilo, gas hidrógeno en presencia de Pd/C;
 - f. cuando P_N es 4-metoxibencilo, un ácido;
 - g. cuando P_N es 2,4-dimetoxibencilo, un ácido;
 - h. cuando P_N es THP, un ácido;
- 10 opcionalmente en un disolvente, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I), en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

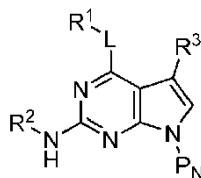
R² es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 15 R³ es heterociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, y

L es O. A condición de que el compuesto no sea 4-[[trans-3-(metilamino)ciclobutil]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina, N-[[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida, N-metil-N-[[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(3-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida, N-[[trans-3-[[2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-N-metil-2-Propenamida, N-metil-N-[[trans-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida, N-metil-N-[[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida, N-metil-N-[[trans-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida, N-[[cis-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(3-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida o 1-[[3R,4R)-3-metoxi-4-[[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-1-pirrolidinil]-2-Propen-1-ona.

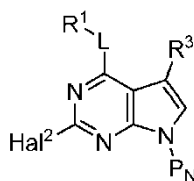
En una realización, cuando P_N es Boc, el ácido es TFA o HCl y el disolvente es DCM o THF. En otra realización, cuando P_N es SEM, el ácido es TFA y el disolvente es metanol, etanol o 1,4-dioxano. En otra realización, cuando P_N es tritilo, el ácido es TFA o HCl, y el disolvente es DCM o THF. En aún otra realización, cuando P_N es tosilo, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y el disolvente es agua o metanol. En algunas realizaciones, cuando P_N es bencilo, el disolvente es metanol, etanol o acetato de etilo. En otras realizaciones, cuando P_N es 4-metoxibencilo, el ácido es TFA, y el disolvente es DCM o THF. En aún otras realizaciones, cuando P_N es 2,4-dimetoxibencilo, el ácido es TFA, y el disolvente es DCM o THF. En otras realizaciones, cuando P_N es THP, el ácido es TFA o HCl, y el disolvente es DCM, THF o 1,4-dioxano.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ib)

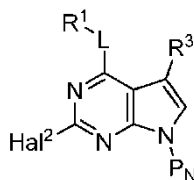


(Ib)

en donde Hal² es halógeno, con una amina R²NH₂, en un disolvente, en presencia de un catalizador, un ligando y una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia).

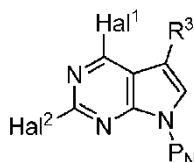
5 En una realización, Hal² es -Cl. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,4-dioxano. En otra realización, el catalizador es tris(dibencilidena)acetato de paladio(0) o acetato de paladio(II). En algunas realizaciones, el ligando es 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, o [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis(difenil)-rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilfosfina. En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o carbonato de sodio. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 150 °C.

10 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ic)

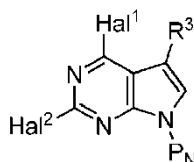


(Ic)

15 en donde Hal¹ es un halógeno, con R¹LH, en un disolvente, en presencia de una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib).

En una realización, Hal¹ es -Cl. En una realización, el disolvente es 1,4-dioxano o DMSO. En algunas realizaciones, la base es terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio o carbonato de potasio. En una realización, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C.

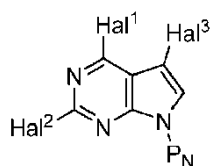
En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ic)



(Ic)

20

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Id)

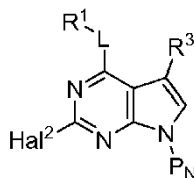


(Id)

5 en donde Hal³ es un halógeno, con un ácido borónico o éster de borato R³-B(OR⁺)₂, en donde R⁺ es -H, alquilo inferior, o junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico, en un disolvente, en presencia de un catalizador y una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic).

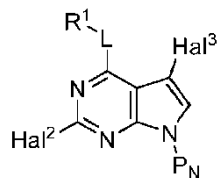
10 En algunas realizaciones, Hal³ es -I o -Br. En algunas realizaciones de R³-B(OR⁺)₂, R⁺ es -H o -(C(CH₃)₂-C(CH₃)₂)₂-. En una realización, el catalizador es tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,4-dioxano/agua. En algunas otras realizaciones, la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio. En algunas

15 En algunas otras realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ie)

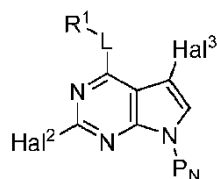


(Ic)

15 en donde Hal³ es un halógeno, con un ácido borónico o éster de borato R³-B(OR⁺)₂, en donde R⁺ es H, alquilo inferior, o junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forman un boronato cíclico, en un disolvente, en presencia de un catalizador y una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib).

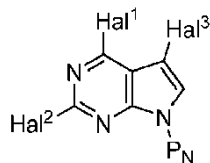
20 En algunas realizaciones, Hal³ es -I o -Br. En algunas realizaciones de R³-B(OR⁺)₂, R⁺ es -H o -(C(CH₃)₂-C(CH₃)₂)₂-. En una realización, el catalizador es tetraakis(trifenilfosfina) paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,4-dioxano/agua. En algunas otras realizaciones, la base la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio. En algunas

25 En algunas otras realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ie)



(Ic)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Id)

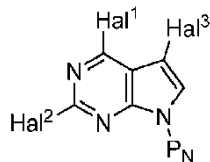


(Id)

en donde Hal¹ es un halógeno, con R¹LH, en un disolvente, en presencia de una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ie).

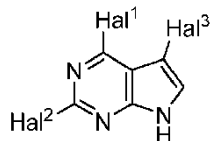
- 5 En una realización, Hal¹ es -Cl. En una realización, el disolvente es 1,4-dioxano o DMSO. En algunas realizaciones, la base es terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio o carbonato de potasio. En una realización, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Id)



(Id)

- 10 comprendiendo los métodos proteger un compuesto de fórmula (If)

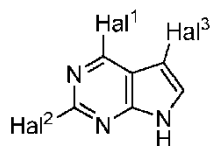


(If)

en donde P_N es un grupo protector, en un disolvente, en presencia de una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Id).

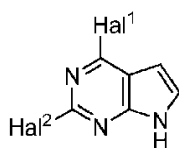
- 15 En una realización, en donde P_N es Boc, la protección se realiza por tratamiento con Boc-anhídrido, la base es hidruro de sodio, TEA o DIEA y el disolvente es DCM, acetonitrilo, THF, NMP o DMF. En otra realización, en donde P_N es SEM, la protección se realiza por tratamiento con SEM-cloruro, la base es hidruro de sodio y el disolvente es DMF o THF. En otra realización, en donde P_N es tritilo, la protección se realiza por tratamiento con cloruro de tritilo, la base es hidruro de sodio, TEA o DIEA y el disolvente es DCM, THF, NMP o DMF. En otra realización, en donde P_N es tosilo, la protección se realiza por tratamiento con cloruro de tosilo, la base es hidruro de sodio, TEA o DIEA y el disolvente es DCM, THF, NMP o DMF.
- 20 En aún otra realización, en donde P_N es bencilo, la protección se realiza por tratamiento con bromuro de bencilo, la base es hidruro de sodio, TEA o DIEA y el disolvente es DCM, THF o DMF. En algunas realizaciones, en donde P_N es 4-metoxibencilo, la protección se realiza por tratamiento con bromuro de 4-metoxibencilo, la base es hidruro de sodio, TEA o DIEA y el disolvente es DCM, THF o DMF. En otra realización, en donde P_N es 2,4-dimetoxibencilo, la protección se realiza por tratamiento con bromuro de 2,4-dimetoxibencilo, la base es hidruro de sodio, TEA o DIEA y el disolvente es DCM, THF o DMF.
- 25

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (If)



(If)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ig)

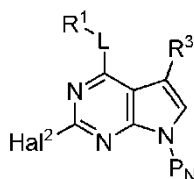


(Ig)

con una N-halosuccinimida, en un disolvente, en presencia de una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (If).

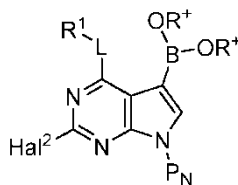
5 En algunas realizaciones, la N-halosuccinimida es yodosuccinimida o bromosuccinimida. En otras realizaciones, el disolvente es DCM.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ih)

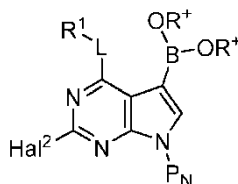


(Ih)

10 en donde R⁺ es -H, o junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, con R³-Hal⁴, en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio y una base, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib).

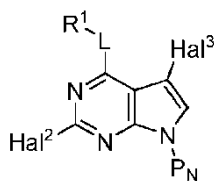
15 En algunas realizaciones, Hal⁴ es -Br, -I o -Cl. En algunas realizaciones, R⁺ es -H o -(C(CH₃)₂-C(CH₃)₂)-. En una realización, el catalizador es tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,4-dioxano/agua. En algunas otras realizaciones, la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ih)



(Ih)

20 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ie)



(Ic)

en donde Hal³ es -I o -Br, y R⁺ es -H, o junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico;

a. con B(OR⁺)₃, en donde R⁺ es un alquilo inferior, en presencia de una base fuerte; o

5 b. con [B(OR⁺)₂]₂, en donde R⁺ junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, en presencia de un catalizador de paladio y una base;

en un disolvente, bajo condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ih).

10 En algunas realizaciones, Hal⁴ es -Br, -I o -Cl. En algunas realizaciones de fórmula (Ih), R⁺ es -H o -(C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-. En algunas realizaciones de B(OR⁺)₃, R⁺ es metilo. En algunas otras de tales realizaciones, la base fuerte es n-butil-litio. En algunas realizaciones de [B(OR⁺)₂]₂, R⁺ es -(C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-. En una realización, el catalizador es tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,4-dioxano/agua o DMF. En algunas otras realizaciones, la base es acetato de potasio.

15 Debe apuntarse que un experto en la técnica sabría cómo modificar los procedimientos expuestos en los esquemas ilustrativos y ejemplos para llegar a los productos deseados.

Métodos de uso

20 Los Compuestos de Pirrolopirimidina tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar el cáncer de mama en animales o seres humanos. Por consiguiente, se proporcionan en la presente memoria usos de los Compuestos de Pirrolopirimidina, que incluyen el tratamiento o prevención de los cánceres de mama expuestos más adelante. La invención proporcionada en la presente memoria comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más Compuesto(s) de Pirrolopirimidina a un sujeto necesitado de los mismos.

25 En otro aspecto proporcionado en la presente memoria están los compuestos inventivos para uso en métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama, que comprenden administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina, descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo.

Composiciones farmacéuticas y vías de administración

30 Los Compuestos de Pirrolopirimidina pueden administrarse a un sujeto por vía parenteral en la forma convencional de preparaciones, tales como inyecciones, suspensiones, soluciones y emulsiones. Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formulaciones intravenosas de un Compuesto de Pirrolopirimidina son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactatada; vehículos miscibles con el agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo. Una formulación intravenosa puede prepararse reconstituyendo un Compuesto de Pirrolopirimidina con tal vehículo líquido adecuado. Una concentración deseada de la formulación intravenosa puede obtenerse reconstituyendo una cantidad apropiada de un Compuesto de Pirrolopirimidina con un volumen apropiado de vehículo líquido. Una concentración deseada de la formulación intravenosa proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina al paciente necesitado de la formulación intravenosa, y mantiene un nivel terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina en el paciente. La dosis que es terapéuticamente eficaz dependerá de la velocidad a la que se administra la formulación intravenosa al paciente y la concentración de la formulación intravenosa.

45 La cantidad eficaz del Compuesto de Pirrolopirimidina en la composición farmacéutica puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para administración parenteral.

La dosis de un Compuesto de Pirrolopirimidina a ser administrada a un sujeto es bastante variable en amplitud, y puede estar sujeta al juicio de un profesional de la salud. En general, los Compuestos de Pirrolopirimidina pueden administrarse una a siete veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez

5 cada cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior puede ser variada apropiadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la condición médica del sujeto y el tipo de administración. En una realización, la dosis es aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, se da una dosis por semana. En otras, se da una dosis dos, tres o cuatro veces por semana. En aún otras, se da una dosis por dos semanas, por tres semanas o por cuatro semanas. En cualquier caso dado, la cantidad del Compuesto de Pirrolopirimidina administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

15 En otra realización, se proporcionan en la presente memoria los compuestos inventivos para uso en métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 0,375 mg/dosis a aproximadamente 750 mg/dosis, aproximadamente 0,75 mg/dosis a aproximadamente 375 mg/dosis, aproximadamente 3,75 mg/dosis a aproximadamente 75 mg/dosis, aproximadamente 7,5 mg/dosis a aproximadamente 55 mg/dosis o aproximadamente 18 mg/dosis a aproximadamente 37 mg/dosis de un Compuesto de Pirrolopirimidina a un sujeto necesitado del mismo.

20 En otra realización, se proporcionan en la presente memoria los compuestos inventivos para uso en métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 1.200 mg/dosis, aproximadamente 10 mg/dosis a aproximadamente 1.200 mg/dosis, aproximadamente 100 mg/dosis a aproximadamente 1.200 mg/dosis, aproximadamente 400 mg/dosis a aproximadamente 1.200 mg/dosis, aproximadamente 600 mg/dosis a aproximadamente 1.200 mg/dosis, aproximadamente 400 mg/dosis a aproximadamente 800 mg/dosis o aproximadamente 600 mg/dosis a aproximadamente 800 mg/dosis de un Compuesto de Pirrolopirimidina a un sujeto necesitado del mismo. En una realización particular, la invención descrita en la presente memoria comprende la administración de 400 mg/dosis, 600 mg/dosis o 800 mg/dosis de un Compuesto de Pirrolopirimidina a un sujeto necesitado del mismo.

30 En otra realización, se proporcionan en la presente memoria formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.000 mg de un Compuesto de Pirrolopirimidina.

En una realización particular, se proporcionan en la presente memoria formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente 100 mg o 400 mg de un Compuesto de Pirrolopirimidina.

35 En otra realización, se proporcionan en la presente memoria formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1.000 mg o 1.400 mg de un Compuesto de Pirrolopirimidina.

Un Compuesto de Pirrolopirimidina puede administrarse una vez, dos veces, tres veces, cuatro o más veces al día. En una realización particular, se administran dosis de 600 mg o menos como dosis de una vez al día, y se administran dosis de más que 600 mg dos veces al día en una cantidad igual a una mitad de la dosis diaria total.

40 En otra realización, se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Pirrolopirimidina y un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente, o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

45 Las composiciones pueden estar en la forma de soluciones, soluciones parenterales, y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis única, o una fracción conveniente de una dosis única, en una unidad de dosificación, que puede ser un vial único de volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de hidrocloreuro. En general, todas las composiciones se preparan según métodos conocidos en la química farmacéutica.

50 El efecto del Compuesto de Pirrolopirimidina puede ser retrasado o prolongado mediante formulación apropiada. Las preparaciones parenterales pueden prepararse de larga actuación, disolviendo o suspendiendo el Compuesto de Pirrolopirimidina en vehículos oleosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero.

EJEMPLOS

55 Los siguientes Ejemplos se presentan a modo de ilustración, no limitación. Los compuestos se nombran usando la herramienta automática de generación de nombres proporcionada en Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft), que genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica. Un experto en la técnica puede modificar los procedimientos expuestos en los ejemplos ilustrativos para llegar los productos deseados.

Abreviaturas usadas:

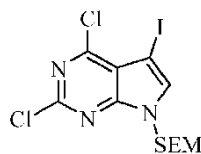
Ac	Acetilo
Dbc	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Hidrocloruro de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida
ESI	Ionización por electropulverización
EtOH	Etanol
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTRF	Fluorescencia homogénea de tiempo resuelto
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MS	Espectrometría de masas
NMP	N-metilpirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear
Rac-BINAP	[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenil]-rac-2,2'-Bis(difenilofosfino)-1,1'-binaftilfosfina
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
SFC	Cromatografía fluida supercrítica
TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metilouronio
TEA	Trietilamina

TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
Xantfos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Síntesis de compuestos

Procedimiento General A. Desprotección del grupo SEM. El derivado de pirrolo[2,3-d]pirimidina protegido con SEM se trató con una disolución de TFA (5-500 equiv) en DCM (1-5 veces el volumen de TFA). La mezcla se agitó durante 1-24 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se agitó con hidróxido de amonio acuoso (disolución al 10-30%, 2-100 equiv) en MeOH o 1,4-dioxano (1-5 veces el volumen de disolución de hidróxido de amonio) con o sin DCM (0,5-2,5 veces el volumen de MeOH) durante 1-24 h a temperatura ambiente a 60 °C. En los casos donde el compuesto contenía funcionalidades sensibles a los ácidos acuosos, el residuo se trató con un exceso de amoniaco metanólico (2-7 N) antes de la adición del hidróxido de amonio acuoso. El producto final se recogió por filtración o bien se purificó usando técnicas estándar.

Ejemplo 1: 2,4-Dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

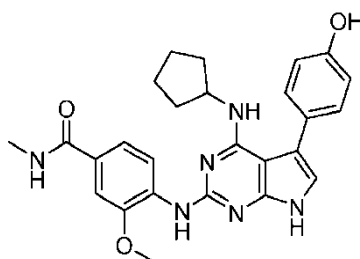


2,4-Dicloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se cargó un reactor con camisa de 50 l con 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (950 g, 5.053 mmol) y DCM (16 l). La suspensión de color canela resultante se enfrió hasta 16 °C, y se añadió *N*-yodosuccinimida (1.598 g, 7.104 mmol) en porciones durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo después del cual un análisis por TLC (2:1 hexano/acetato de etilo) indicó reacción completa. El precipitado resultante se filtró, se lavó con DCM (3 × 1,5 l), y se secó a presión reducida a 40 °C durante 64 h para proporcionar 1.447 g (Rendimiento: 91 %) del compuesto diana como un sólido beige. MS (ESI) *m/z* 314,0 [M + 1]⁺.

2,4-Dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se inundó un reactor con camisa de 50 l con nitrógeno y se cargó con 2,4-dicloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1.437 g, 4.578 mmol), DMF anhidra (5,75 l) y SEM-C1 (1.145 g, 6.867 mmol). La disolución de reacción se enfrió hasta 0-5 °C y se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 275 g, 6.867 mmol) en porciones durante 2 h. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 h, tiempo después del cual un análisis por TLC indicó reacción completa. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl acuoso saturado (4,5 l), se diluyó con agua (14 l), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar un precipitado marrón. El precipitado se filtró y se lavó con agua (3 × 3 l) y hexano (2 × 3 l) para dar 2.065 g de un sólido marrón bruto. El sólido bruto se disolvió en DCM (3 l), y la disolución se filtró para retirar material insoluble, y se concentró hasta un sólido. El sólido se trituró dos veces desde MeOH/agua (4 l, 5:1) y se secó a presión reducida a 45 °C durante 64 h para proporcionar 1.100 g (Rendimiento: 54%) del compuesto del título como un sólido beige. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,14 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,52 (t, *J* = 7,94 Hz, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,94 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 443,9 [M + 1]⁺.

Ejemplo de referencia 2: 4-(4-(Ciclopentilamino)-5-(4-hidroxifenil)-7h-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-*n*-metilbenzamida

35



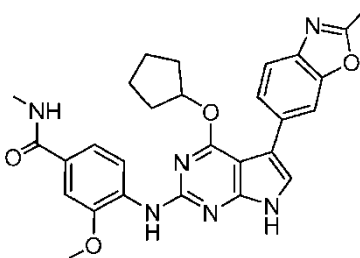
2-Cloro-N-ciclopentil-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Se combinaron 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), ciclopentanamina (1 equiv), terc-butóxido de sodio (7,5 equiv), y 1,4-dioxano (0,28 M) en un recipiente sellable con una barra de agitación. La mezcla resultante se puso en una atmósfera de nitrógeno, se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 70 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se cargó la mezcla de reacción directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido (Biotage) (0-20% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (94% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 493,2 $[M+1]^+$.

4-(2-Cloro-4-(ciclopentilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol. Se agitaron 2-cloro-N-ciclopentil-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1 equiv), ácido 4-hidroxifenilborónico (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 equiv), suspendidos en 1,4-dioxano/agua, e inundados con nitrógeno, a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando 5-100% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se retiraron a presión reducida para dar 4-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol (32,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 459,3 $[M+1]^+$.

4-(4-(Ciclopentilamino)-5-(4-hidroxifenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Una mezcla de 4-(2-cloro-4-(ciclopentilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1 equiv), carbonato de potasio (2,5 equiv), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,2 equiv), y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0,2 equiv) en 1,4-dioxano (0,13 M) se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C durante 1,5 h. La reacción se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando 15-100% de acetato de etilo en hexano, seguido de 100% de acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se retiraron a presión reducida para dar el compuesto del título (29,2% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 603,5 $[M+1]^+$.

4-(4-(Ciclopentilamino)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se desprotegió la [4-(4-(ciclopentilamino)-5-(4-hidroxifenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó para dar el producto deseado (46,4% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,34 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,25 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 6,79 - 6,93 (m, 3 H) 5,14 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H) 4,32 - 4,51 (m, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 2,79 (d, $J=4,29$ Hz, 3 H) 1,95 (br. s., 2 H) 1,47 - 1,67 (m, 4 H) 1,37 (d, 2 H). MS (ESI) m/z 473,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 3: 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida



2-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol. Una suspensión de 6-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), bis(pinacolato)diboro (2 equiv), acetato de potasio (3 equiv) en 1,4-dioxano se desgasificó con argón durante 10 min. Después, se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), aducto con diclorometano (0,05 equiv), y la disolución se desgasificó adicionalmente con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel

de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en *n*-hexano como eluyente) para dar el compuesto del título. (Rendimiento: 34%), MS (ESI) m/z 260 $[M+1]^+$.

5 4-Amino-3-metoxi-*N*-metilbenzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (1 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 M) se añadió bicarbonato de sodio (9,7 equiv), HATU (2 equiv) e hidrocloreto de metilamina (10 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título. (Rendimiento: 63%). MS (ESI) m/z 181 $[M+1]^+$.

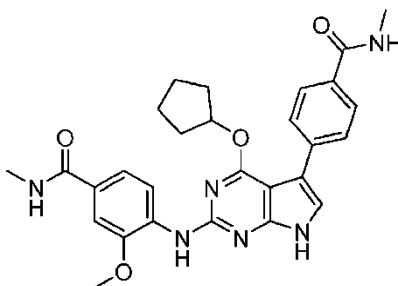
10 6-(2,4-Dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[*d*]oxazol. Se combinaron 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]oxazol (1 equiv), 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1 equiv), carbonato de sodio (3 equiv) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) con diclorometano (0,04 equiv) en una mezcla 5:1 de 1,4-dioxano y agua (0,27 M). La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 1,5 h. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar un aceite marrón impuro. El producto se purificó sobre gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (58% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). MS (ESI) m/z 449,0 $[M+1]^+$.

20 6-(2-Cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[*d*]oxazol. Una disolución de 6-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[*d*]oxazol (1 equiv), ciclopentanol (1,1 equiv), y terc-butóxido de sodio (1 equiv) en 1,4-dioxano (0,22 M) se recogió en un matraz sellable. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno, el matraz sellable se selló y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un aceite, que se suspendió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice (rellena con hexano). La columna se eluyó con 0-30% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad para dar el producto diana como un aceite amarillo claro (Rendimiento: 88%) que se solidificó tras reposar. MS (ESI) m/z 499,4 $[M+1]^+$.

30 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-metilbenzamida. Una mezcla de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[*d*]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-*N*-metilbenzamida (1 equiv), y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se desgasificó con N₂ durante 10 min. Después se añadieron Pd(OAc)₂ (0,2 equiv), y BINAP (0,4 equiv) a esta mezcla. La mezcla se agitó a 110 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró hasta un residuo oscuro. El residuo se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice (rellena con DCM). La columna se eluyó con 0-10% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad para dar el producto diana como un sólido amarillo claro. El sólido naranja se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice (rellena con DCM). La columna se eluyó con 0-5% de MeOH en DCM cuidadosamente. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto diana como un sólido amarillo claro (Rendimiento: 61%). MS (ESI) m/z 643,2 $[M+1]^+$.

40 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla se concentró después a sequedad y el residuo se purificó. (Rendimiento: 44%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,73 (d, *J*=9,37 Hz, 1 H), 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,13 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H), 5,64 - 5,71 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 1,96 (d, *J*=6,25 Hz, 2 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 1,60 - 1,77 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 512,9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 4: 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-metilbenzamida

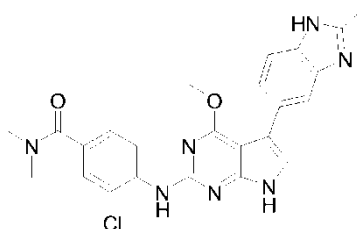


4-(2-Cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. Se combinaron 2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv) y ácido (4-(metilcarbamoil)fenil)borónico (1,3 equiv) en 1,4-dioxano (0,3 M). Se añadió carbonato de sodio (3 equiv), disuelto en agua (3,6 M), a la mezcla de reacción, seguido de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,1 equiv). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 min, después la reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage, 0-80% de acetato de etilo en hexano sobre 2,2 l). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (62,5% de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI) m/z 501,4 $[M+1]^+$.

4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se combinaron 4-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1,2 equiv), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (binap) (0,2 equiv), carbonato de cesio (5 equiv) y acetato de paladio(II) (0,1 equiv) en un tubo sellado junto con 1,4-dioxano (0,14 M). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 min, el recipiente de reacción se selló y se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material bruto se agitó en DCM. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Biotage, 20-100% de acetato de etilo en hexano sobre 400 ml, 100% de acetato de etilo para 200 ml, 0-10% de MeOH en acetato de etilo sobre 600 ml, después se mantuvo a 10% de MeOH en acetato de etilo para 500 ml). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (67,1% de rendimiento) como un sólido de color canela. MS (ESI) m/z 645,6 $[M+1]^+$.

4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (56,3% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 - 1,78 (m, 4 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,74 - 2,85 (m, 6 H) 3,97 (s, 3 H) 5,64 - 5,75 (m, 1 H) 7,46 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,76 - 7,88 (m, 4 H) 8,29 - 8,35 (m, 1 H) 8,43 (q, $J=4,43$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H) 11,91 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 515,0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 5: 3-Cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida



4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo. A una mezcla desgasificada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo (1 equiv), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv) y acetato de potasio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,13 M) se añadió cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,1 equiv). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La filtración y concentración dieron el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (82% de rendimiento). MS (ESI) m/z 435,2 $[M+1]^+$.

4-(2-Cloro-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo. A una mezcla desgasificada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo (1 equiv), 2-cloro-5-yodo-4-metoxi-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,2 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en 1,4-dioxano y agua (10:1, 0,034 M) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,2 equiv). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La filtración y concentración dieron el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (59% de rendimiento). MS (ESI) m/z 620,2 $[M+1]^+$.

4-Amino-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-clorobenzoico (1 equiv) en DCM (0,12 M) se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,2 equiv), 1-hidroxibenzotriazol (1,2 equiv), trietilamina (4 equiv) e hidrocloreto de dimetilamina (2 equiv) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, como se monitorizó por LCMS, la mezcla se diluyó con una mezcla de isopropanol en cloroformo (30%), se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró y el residuo obtenido se recrystalizó en una mezcla de hexano y acetato

de etilo (10%) para dar el producto deseado (Rendimiento: 59,6%) como un sólido marrón claro. MS (ESI) m/z 199,1 $[M+1]^+$.

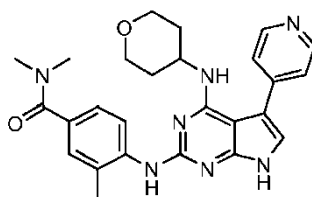
5 4-(2-(2-Cloro-4-(dimetilcarbamoyl)feniloamino)-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo. A una mezcla desgasificada de 4-(2-cloro-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo (1 equiv), 4-amino-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida (1,3 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,06 M) se añadió trifluoroacetato de paladio (II) (0,3 equiv) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,6 equiv). La mezcla de reacción resultante se llevó a reflujo a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró; el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (33% de rendimiento). MS (ESI) m/z 782,4 $[M+1]^+$.

15 3-Cloro-4-(5-(3,4-diaminofenil)-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida. Se disolvió 4-(2-(2-cloro-4-(dimetilcarbamoyl)fenilamino)-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,2-fenilendicarbamato de terc-butilo (1 equiv) en ácido clorhídrico metanólico (1N, 7,8 equiv) y se agitó a 0 °C durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se basificó a 0 °C con amoníaco acuoso hasta pH=7-8 y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (78% de rendimiento). MS (ESI) m/z 582,3 $[M+1]^+$.

20 3-Cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida. Se disolvió 3-cloro-4-(5-(3,4-diaminofenil)-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida (1 equiv) en ácido acético (40 equiv) y se agitó a 115 °C durante 3 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (73% de rendimiento). MS (ESI) m/z 606,2 $[M+1]^+$.

25 3-Cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida. Se desprotegió la 3-cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida según el Procedimiento General A. La concentración y purificación dieron el producto deseado (46% de rendimiento); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55-7,43 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,09 (s, 6H), 2,59 (s, 3H); MS (ESI) m/z 476,1 $[M+1]^+$

Ejemplo de Referencia 6: N,N,3-Trimetil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida



35 2,4-Dicloro-5-(piridin-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una mezcla desgasificada de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), ácido piridin-4-ilborónico (1,1 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,33 M) se añadió dicloruro de paladio 1,1-bis(difenilfosfina)-ferroceno (0,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (40% de rendimiento) como un sólido rojo. MS (ESI) m/z 395,1 $[M+1]^+$.

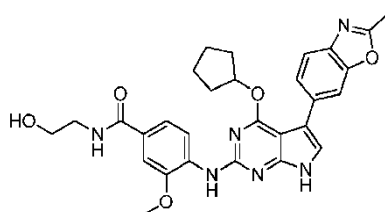
45 2-Cloro-5-(piridin-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina. A una disolución de 2,4-dicloro-5-(piridin-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv) en 1,4-dioxano (0,4 M) en un recipiente sellable se añadió hidrocloreuro de tetrahydro-2H-piran-4-amina (1,5 equiv) y trietilamina (3 equiv). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (34% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 460,2 $[M+1]^+$.

50 N,N,3-Trimetil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-(piridin-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1 equiv), 4-amino-N,N,3-trimetilbenzamida (1,2 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,2 M) se añadió acetato de paladio (0,3 equiv) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-

[1,1']binaftalenilo (0,6 equiv). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% de DCM en MeOH) para dar el producto deseado (35% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 602,3 [M+1]⁺.

- 5 N,N,3-Trimetil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. Se desprotegió la N,N,3-trimetil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida según el procedimiento general A. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (40% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 472,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 7: 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida



- 15 2-Cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una disolución de ciclopentanol (1 equiv) en THF anhidro (0,22 M) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,3 equiv) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,67 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración a vacío dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (46% de rendimiento). MS (ESI) m/z 493,2. [M+1]⁺.

- 25 6-(2-Cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. A una mezcla de 2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzooxazol (1 equiv), fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en 1,4-dioxano y agua (8:1, 0,5 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (0,1 equiv). La mezcla se llevó a reflujo a 90 °C durante 2 h. La filtración y concentración dieron el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (42% de rendimiento). MS (ESI) m/z 498,2 [M+1]⁺.

- 35 4-Amino-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (1 equiv) en DCM anhidro (0,6 M) se añadió trietilamina (4 equiv), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,2 equiv) y 2-amino-etanol (2 equiv) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, monitorizada por LCMS, la mezcla se diluyó con una mezcla de isopropanol en cloroformo (30%), se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó por columna de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,05-8,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (br s, 2H), 4,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50-3,46 (m, 2H), 2,34-3,27 (m, 2H). MS (ESI) m/z 211,1 [M+1]⁺.

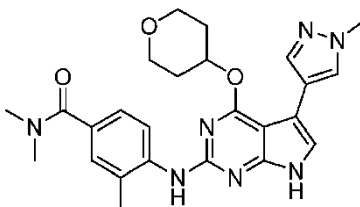
- 40 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida (1,2 equiv) y carbonato de cesio (5 equiv) en 1,4-dioxano (0,14 M) se añadieron acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La mezcla se agitó a 120 °C durante una noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (8% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (30% de rendimiento). MS (ESI) m/z 673,1 [M+1]⁺.

- 50 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida. Se desprotegió la 4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y se purificó para dar el compuesto del título (38% de rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,76-8,74 (m, 1H), 7,855 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,05

(s, 1H), 5,57-5,69 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 4H); MS (ESI) m/z 543,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8: N,N,3-Trimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrol-2-il)amino)benzamida

5



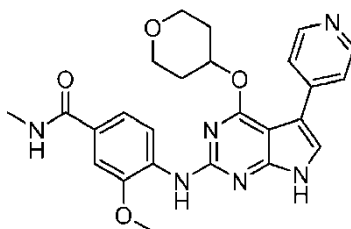
2-Cloro-5-yodo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)pirimidina. Se combinaron 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)pirimidina (1 equiv), tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,05 equiv), terc-butóxido de sodio (1,05 equiv) y 1,4-dioxano (0,56 M) y se calentaron a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo/H₂O. Las capas orgánicas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-50% de hexano:acetato de etilo sobre 800 ml) seguido de 5-15% (DCM:MeOH sobre 800 ml). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío para dar el compuesto del título (86% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 5,62 - 5,70 (m, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 4,11 - 4,19 (m, 2 H), 3,74 - 3,82 (m, 2 H), 3,62 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H), 2,15 - 2,24 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 0,90 - 0,98 (m, 2 H), 0,00 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 510,2 $[M+1]^+$.

2-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)pirimidina. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-yodo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)pirimidina (1 equiv), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,1 equiv) y fosfato de potasio tribásico trihidrato (3 equiv) en una mezcla 10:1 de 1,4-dioxano y agua (0,09 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,2 equiv). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (88% de rendimiento). MS (ESI) m/z = 464,1 $[M+1]^+$.

N,N,3-Trimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)amino)benzamida. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)pirimidina (1 equiv), 4-amino-N,N,3-trimetilbenzamida (1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,086 M) se añadieron acetato de paladio (0,3 equiv) y 2,2'-bis(difenilfosfano)-[1,1']binaftalenilo (0,6 equiv). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (3,3% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (76% de rendimiento). MS (ESI) m/z 606,1 $[M+1]^+$.

N,N,3-Trimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrol-2-il)amino)benzamida. Se desprotegió la N,N,3-trimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-il)amino)benzamida se desprotegió según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y se purificó para dar el compuesto del título (12% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,87-6,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 12,37 (s, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 476,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 9: 3-Metoxi-N-metil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrol-2-il)amino)benzamida

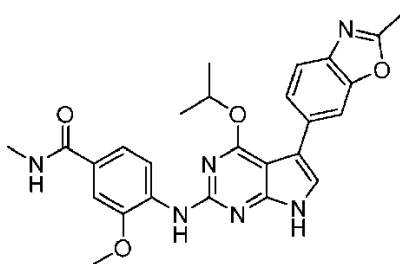


2-Cloro-5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina. A una disolución de 2-cloro-5-yodo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), ácido piridin-4-ilborónico (1,1 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,1 equiv) en una mezcla 5:1 de 1,4-dioxano y agua (0,17 M) se añadió carbonato de sodio (2,1 equiv). La reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo (con 10% de amoníaco 1N en MeOH) en hexano) para dar el compuesto del título (50,5% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,06 (s, 9 H) 0,82 - 0,91 (m, 2 H) 1,74 (dtd, *J*=12,74, 8,37, 8,37, 3,71 Hz, 2 H) 2,01 - 2,16 (m, 2 H) 3,50 - 3,63 (m, 4 H) 3,69 - 3,83 (m, 2 H) 5,50 (tt, *J*=7,91, 3,81 Hz, 1 H) 5,59 (s, 2 H) 7,72 (d, *J*=6,25 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,60 (d, *J*=6,25 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 461,0 [M+1]⁺.

3-Metoxi-N-metil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. A una disolución de 2-cloro-5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,2 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1,1 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió carbonato de cesio (3 equiv). La mezcla de reacción se calentó, con irradiación de microondas, en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo (con 10% de amoníaco 1N en MeOH) en hexano) para dar el compuesto del título (49,1% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,11 (s, 9 H) 0,85 - 0,93 (m, 2 H) 1,68 - 1,82 (m, 2 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,79 (d, *J*=4,30 Hz, 3 H) 3,51 - 3,66 (m, 4 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 5,47 - 5,55 (m, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,34 (q, *J*=4,43 Hz, 1 H) 8,52 - 8,60 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 605,6 [M+1]⁺.

3-Metoxi-N-metil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. Se desprotegió la 3-metoxi-N-metil-4-((5-(piridin-4-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (25,3% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,72 (dtd, *J*=12,84, 8,52, 8,52, 4,10 Hz, 2 H) 2,08 (d, *J*=10,15 Hz, 2 H) 2,75 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 3,54 (ddd, *J*=11,52, 8,59, 2,93 Hz, 2 H) 3,71 - 3,84 (m, 2 H) 5,47 (dt, *J*=8,30, 4,25 Hz, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 2 H) 7,61 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,29 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,42 - 8,57 (m, 3 H) 12,05 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 475,5 [M+1]⁺.

Ejemplo 10: 4-(4-Isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida

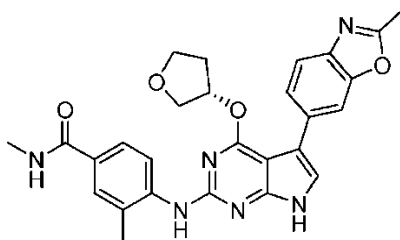


6-(2-Cloro-4-isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. Se combinaron 6-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), propan-2-ol (1,1 equiv), terc-butóxido de sodio (1,1 equiv), y 1,4-dioxano (0,1 M) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 70 °C durante varias horas. Se enfrió la reacción y se concentró hasta un aceite a presión reducida que se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (101% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 473,3 [M+1]⁺.

4-(4-Isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se combinaron 6-(2-cloro-4-isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1,2 equiv), acetato de paladio (0,1 equiv), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (0,2 equiv), carbonato de cesio (5 equiv) y 1,4-dioxano (0,14 M) y se dejaron en agitación a 110 °C durante 4 h y después se enfriaron hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho prehumedecido (con acetato de etilo) de Celite. El filtrado se concentró hasta un aceite a presión reducida que se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-70% de acetato de etilo con 10% de MeOH/hexano) para dar el compuesto del título (82% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 617,5 [M+1]⁺.

4-(4-Isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-((4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla de reacción se concentró y se purificó para dar el compuesto del título (86% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,77 - 11,95 (m, 1 H), 8,53 - 8,69 (m, 1 H), 8,27 - 8,37 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 5,46 - 5,58 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,75 - 2,83 (m, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 1,38 (d, *J*=6,25 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 487,4 [M+1]⁺.

Ejemplo 11: (S)-N,3-Dimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida



6-(2,4-Dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. A una disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (1 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con DCM (0,1 equiv) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano y agua (0,2 M) se añadió carbonato de sodio (3 equiv). La reacción se agitó a 85 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (72,0% de rendimiento) como un aceite marrón ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,06 (s, 9 H) 0,83 - 0,92 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 3,55 - 3,65 (m, 2 H) 5,65 (s, 2 H) 7,47 (dd, *J*=8,00, 1,76 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 449,5 [M+1]⁺.

(S)-6-(2-Cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. A una disolución de 6-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), (S)-tetrahidrofuran-3-ol (1,1 equiv) en 1,4-dioxano (0,2 M) se añadió terc-butóxido de sodio (1,1 equiv). La reacción se agitó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (90% de rendimiento) como un sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,07 (s, 9 H) 0,84 - 0,90 (m, 2 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 2,26 (dtd, *J*=13,96, 8,25, 8,25, 6,25 Hz, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,53 - 3,62 (m, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 3,84 (d, *J*=10,54 Hz, 1 H) 3,93 (dd, *J*=10,54, 4,30 Hz, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 5,72 - 5,80 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,91 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 501,1 [M+1]⁺.

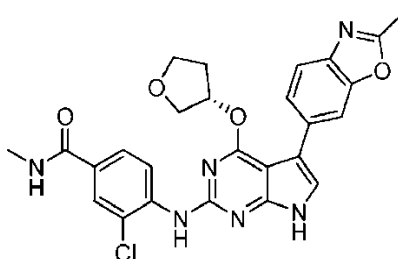
4-Amino-N,3-dimetilbenzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-metilbenzoico (1 equiv), hidrocloreto de N¹-((etilimino)metil)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina (1,2 equiv), hidrocloreto de metanamina (1,2 equiv) en DMF (1,3 M) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (2 equiv). La reacción se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo (con 10% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano). La concentración de las fracciones deseadas dio el compuesto del título (18,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,06 (s, 3 H) 2,71 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 6,56 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J*=8,39, 2,15 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,87 - 7,99 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 165,4 [M+1]⁺.

(S)-N,3-Dimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. A una disolución de (S)-6-(2-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-N,3-dimetilbenzamida (1 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv), xantfos (0,2 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió carbonato de cesio (1,4 equiv). La reacción se calentó, con irradiación de microondas, en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20-80% de acetato de etilo, con 10% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano. La concentración de las

fracciones deseadas dio el compuesto del título (63,6% de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ESI) m/z 629,4 $[M+1]^+$.

5 (S)-N,3-Dimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. Se desprotegió la (S)-N,3-dimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida según el procedimiento general A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (41,0% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,17 - 2,30 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,78 (d, $J=4,30$ Hz, 3 H) 3,75 - 3,88 (m, 3 H) 3,90 - 3,99 (m, 1 H) 5,69 (br. s., 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,28 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 11,71 (s, 1 H). p.f. 273-274 °C; MS (ESI) m/z 499,6 $[M+1]^+$.

Ejemplo 12: (S)-3-Cloro-N-metil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida



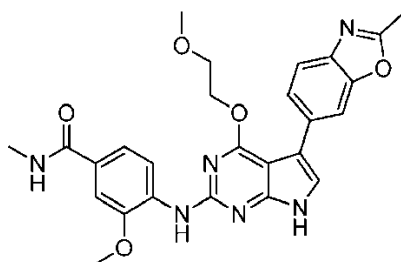
15 4-Amino-3-cloro-N-metilbenzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-clorobenzoico (1 equiv), EDCI (1,2 equiv), hidrocloreuro de metilamina (1,2 equiv) en DMF (1,5 M) se añadió bicarbonato de sodio (1 equiv). La reacción se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo (con 10% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano). La concentración de las fracciones deseadas dio el compuesto del título (89% de rendimiento) como un aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,67 (d, $J=4,29$ Hz, 3 H) 5,81 (s, 2 H) 6,72 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,49 (dd, $J=8,39, 2,15$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=4,29$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 185,0 $[M+1]^+$.

25 (S)-3-Cloro-N-metil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. A una disolución de (S)-6-(2-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-cloro-N-metilbenzamida (1,2 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv), xantfos (0,2 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió carbonato de cesio (1,4 equiv). La reacción se calentó, con irradiación de microondas, en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20-80% de acetato de etilo (con 10% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano). La concentración de las fracciones deseadas a presión reducida dio el compuesto del título (64,7% de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ESI) m/z 649,6 $[M+1]^+$.

35 (S)-3-Cloro-N-metil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. Se desprotegió la (S)-3-cloro-N-metil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (19,66% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,01 - 2,15 (m, 1 H) 2,18 - 2,33 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 2,79 (d, $J=4,69$ Hz, 3 H) 3,72 - 3,90 (m, 3 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 5,68 - 5,79 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,20, 1,56$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=8,59, 1,95$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,46 (q, $J=4,56$ Hz, 1 H) 11,91 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 519,5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 13: 3-Metoxi-4-((4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida

45



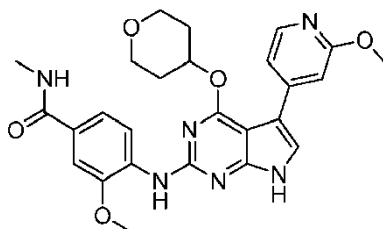
2-Cloro-5-yodo-4-(2-metoxietoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv) en 1,4-dioxano (0,08 M) se añadieron 2-metoxietanol (1 equiv) y t-butoxido de sodio (1,04 equiv). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutro de malla 100-200, 0-1,5% de MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título (74% de rendimiento). MS (ESI) m/z 484 $[M+1]^+$.

6-(2-Cloro-4-(2-metoxietoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. Una disolución de 2-cloro-5-yodo-4-(2-metoxietoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (1 equiv) y carbonato de sodio (2 equiv) en 1,4-dioxano:agua (3:1, 0,05 M) se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 equiv) y la disolución se desgasificó adicionalmente con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutro de malla 100-200, 0-3% de MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título (76% de rendimiento). MS (ESI) m/z 489 $[M+1]^+$.

3-Metoxi-4-((4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida. Una mezcla de 6-(2-cloro-4-(2-metoxietoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1,1 equiv), carbonato de cesio (2 equiv), xantfos (0,2 equiv) en 1,4-dioxano seco (0,04 M) se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (0,1 equiv) y la disolución se desgasificó adicionalmente con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice neutro de malla 100-200, 0-5% de MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título (74% de rendimiento). MS (ESI) m/z 633 $[M+1]^+$.

3-Metoxi-4-((4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 3-metoxi-4-((4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida según el procedimiento general A. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (19% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11,9 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,62 (s, 3H); MS (ESI) m/z 503 $[M+1]^+$.

Ejemplo 14: 3-Metoxi-4-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida



Borato de (2-metoxipiridin-4-ilo). A una disolución de 4-bromo-2-metoxipiridina (1 equiv) en THF anhidro (0,2 M) se añadió una disolución de butil-litio en hexano (1,1 equiv) gota a gota a -78 °C. Después la disolución se agitó a esta temperatura durante 3 minutos. Después de eso, se añadió borato de trimetilo (2 equiv) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otros 10 minutos. La disolución se inactivó con hielo machacado y se ajustó el pH con disolución de cloruro de hidrógeno 0,5 N hasta pH=7. La disolución se concentró y el producto bruto se lavó con agua y se enfrió para dar el compuesto del título (66% de rendimiento). MS (ESI) m/z 152,1 $[M-1]^-$.

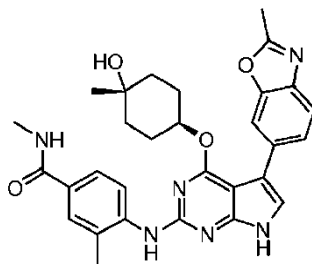
2-Cloro-5-yodo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. A una suspensión de hidruro de sodio (1 equiv) en THF seco (0,42 M) en atmósfera de nitrógeno se añadió tetrahidro-2H-piran-4-ol (1 equiv) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadirse una disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,67 equiv) en THF seco (0,75 M) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (84% de rendimiento). MS (ESI) m/z 510,1 [M+1]⁺.

2-Cloro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-yodo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1 equiv), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (2 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,1 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (71% de rendimiento) como un polvo blanco. MS (ESI) m/z 491,3 [M+1]⁺.

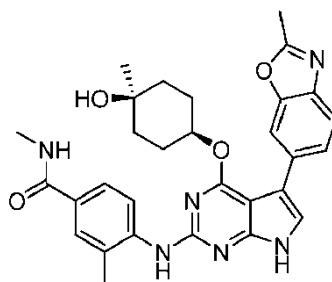
3-Metoxi-4-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1,1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,175 M) se añadió acetato de paladio (0,3 equiv) y 2,2'-bis(difenilfosfanil)-[1,1']binaftalenilo (0,6 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (95% de rendimiento, bruto) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 635,3 [M+1]⁺.

3-Metoxi-4-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 3-metoxi-4-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La disolución se concentró y el producto bruto se purificó para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (65,7% de rendimiento en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,59-8,57(d, *J* = 8,8 Hz 1H), 8,14-8,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47-4,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,18-7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12-7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 3,99-3,98 (d, *J* = 3,2 Hz, 6H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,02-3,00 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H); MS (ESI) m/z 505,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 15A: 4-((4-(((1*r*,4*r*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N,3-dimetilbenzamida



Ejemplo 15B: 4-((4-(((1*s*,4*s*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N,3-dimetilbenzamida



8-Metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A una disolución enfriada (-78 °C) de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1 equiv) en THF (0,64 M) se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio (1,8 equiv, 3 mol/l en éter) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos, después se calentó hasta -30 °C durante 30 minutos y después se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 4,00-3,91 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 4H), 1,59-1,58 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (s, 1H).

4-Hidroxi-4-metilciclohexanona. A una disolución de 8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1 equiv) en una mezcla 2:1 de acetona y agua (0,38 M) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,2 equiv). La mezcla resultante se llevó a reflujo durante 8 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (86% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 3,96-3,93 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

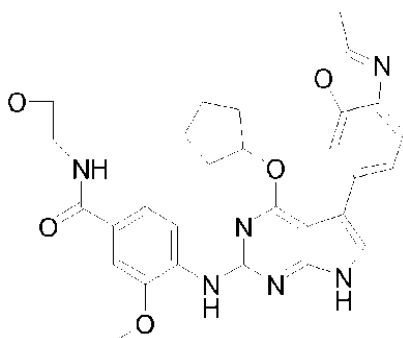
1-Metilciclohexano-1,4-diol. A una disolución enfriada (0 °C) de 4-hidroxi-4-metilciclohexanona (1 equiv) en MeOH (0,5 M) se añadió borohidruro de sodio (2 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (0-10% de DCM en MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (87% de rendimiento, mezcla *cis/trans*). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,34-4,32 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,29-4,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 0,45H), 4,12-4,06 (m, 0,47H), 4,00 (s, 0,39H), 3,97 (s, 1H), 3,82 (s, 0,48H), 3,55-3,50 (m, 0,47H), 3,20-3,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 8H), 1,35-1,20 (m, 4H), 1,07 (s, 1,5 H), 1,05 (s, 3H).

4-((2-Cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclohexanol. A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,36 equiv) en THF seco (0,68 M) en una atmósfera de nitrógeno se añadió 1-metilciclohexano-1,4-diol (1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadirse una disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,9 equiv.) en THF seco (0,45 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (78% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 538,4 [M+1]⁺.

4-((2-Cloro-5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclohexanol. A una mezcla desgasificada de 4-((2-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclohexanol (1 equiv), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]oxazol (1,2 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,18 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% de DCM en MeOH) para dar el compuesto del título (95% de rendimiento) como un aceite rojo. MS (ESI) *m/z* 543,2 [M+1]⁺.

4-((4-((4-Hidroxi-4-metilciclohexilo)oxi)-5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 4-((2-cloro-5-(2-metilbenzo[*d*]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclohexanol (1 equiv), 4-amino-*N*,3-dimetilbenzamida (1,1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,17 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis(difenilfosfanil)-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% de DCM en MeOH) para dar el compuesto del título (100% de rendimiento) como un aceite rojo. MS (ESI) *m/z* 671,2 [M+1]⁺.

- 4-((4-(((1*r*,4*r*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida y 4-((4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida. Se desprotegió la 4-((4-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó para dar el producto racémico (33% de rendimiento), que se separó por HPLC quiral (30% de EtOH en hexano) para dar 4-((4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida (10% de rendimiento) y 4-((4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida (31% de rendimiento).
- 4-((4-(((1*r*,4*r*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,69-7,56 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,53 (br s, 1H), 4,09 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 2H), 0,99 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 541,2 [M+1]⁺; Pureza: 98,3% (214 nm), 97,0% (254 nm); Condiciones para HPLC quiral: Columna: Chiralpak IC, 5 μm, 0,46 cm I.D. *25 cm L; Inyección: 10 μl; Fase Móvil: hexano: EtOH =70:30; Caudal: 1,0 ml/min; 230 nm; T = 30 °C.
- 4-((4-(((1*s*,4*s*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-5-(2-metilbenzo [d] oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*,3-dimetilbenzamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,91-1,75 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,14 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 541,2 [M+1]⁺; Pureza: 99,2% (214 nm), 98,0% (254 nm); Condiciones para HPLC quiral: Columna: Chiralpak IC, 5 μm, 0,46 cm I.D. *25 cm L; Inyección: 10 μl; Fase Móvil: Hexano: EtOH =70:30; Caudal: 1,0 ml/min; 230 nm; T = 30 °C.
- Ejemplo 16: 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benzamida

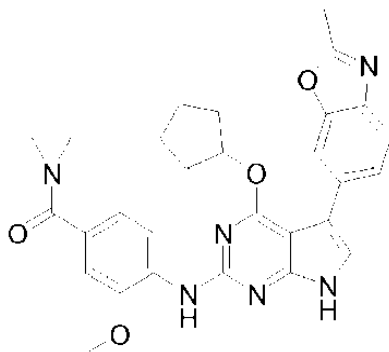


- 4-Amino-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (1 equiv) en DCM (0,1 M) se añadió HOBt (1,2 equiv), EDC (1,2 equiv) y DIEA (4 equiv). Se añadió oxetan-3-amina (1,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (53% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 223,1 [M+1]⁺.
- 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benzamida. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benzamida (1,2 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió acetato de paladio (0,2 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% DCM in MeOH) para dar el compuesto del título (bruto) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 686,1 [M+1]⁺.
- 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benzamida. Se desprotegió la 4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benzamida según el Procedimiento General A. La disolución se concentró y el material bruto se purificó para dar el compuesto del título (45% en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,88 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,96 (s,

3H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H). MS (ESI) m/z 555,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 17: Aziridin-1-il(4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona

5



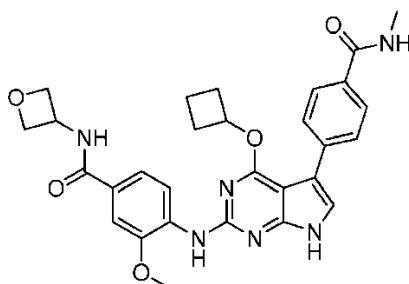
10 Aziridin-1-il(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona. A una disolución de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1 equiv) en tolueno (0,21 M) se añadió trifenilfosfina (1,5 equiv), tetrabromuro de carbono (1,6 equiv), TEA (2 equiv) y 2-aminoetanol (0,7 equiv). Después la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10%-95% de acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título (34% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 223,1 $[M+1]^+$.

15 (4-Amino-3-metoxifenilo)(aziridin-1-il)metanona. A una disolución de aziridin-1-il(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona (1 equiv) en MeOH (0,24 M) se añadió paladio al 10% sobre carbón (25% en peso). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante una noche, después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (33% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 193,1 $[M+1]^+$.

20 Aziridin-1-il(4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), (4-amino-3-metoxifenil)(aziridin-1-il)metanona (1,2 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió acetato de paladio (0,2 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de DCM en MeOH) para dar el compuesto del título (bruto) como un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 655,1 $[M+1]^+$.

25 Aziridin-1-il(4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona. Se desprotegió la aziridin-1-il(4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)metanona según el Procedimiento General A. La disolución se concentró y el producto se purificó para dar el compuesto del título (18% en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 5,73-5,70 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 4H); MS (ESI) m/z 525,3 $[M+1]^+$.

30 Ejemplo 18: 4-((4-Ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida



35

2-Cloro-4-ciclobutoxi-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una suspensión de hidruro de sodio (2 equiv, 60% en aceite mineral) en THF seco (0,44 M) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de ciclobutanol (1,05 equiv) en THF seco (1,4 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadirse 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv) en THF seco (0,33 M), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y la capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (95% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 479,2 $[M+1]^+$.

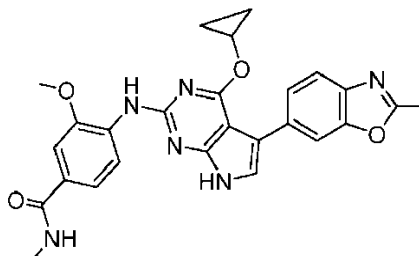
4-(2-Cloro-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-4-ciclobutoxi-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1,2 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,1 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (67% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 487,2 $[M+1]^+$.

4-Amino-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. A una disolución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (1 equiv) en DCM (0,11 M) se añadió HOBt (1,2 equiv), EDC (1,2 equiv) y DIEA (4 equiv). Se añadió oxetan-3-amina (1,2 equiv), después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% de DCM in MeOH) para dar el compuesto del título (53% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 223,1 $[M+1]^+$.

4-((4-Ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. A una mezcla desgasificada de 4-(2-cloro-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida (1,1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,09 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,3 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de DCM en MeOH) para dar el compuesto del título (bruto) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 673,1 $[M+1]^+$.

4-((4-Ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. Se desprotegió la 4-((4-ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (40% en dos etapas), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,97 (s, 1H), 8,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,88-7,79 (m, 5H), 7,55-7,49 (m, 3H), 5,44-5,38 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,81 (d, $J=4$ Hz, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 543,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 19: 4-(4-Ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida



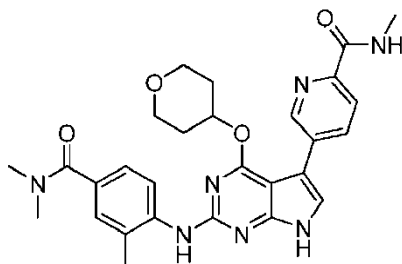
Ciclopropanol. Una disolución de peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 84 equiv) se añadió gota a gota a una disolución en agitación de ácido ciclopropilborónico (1 equiv) en hidróxido de sodio acuoso al 10% (1 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio pentahidrato acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío a 0 °C para dar ciclopropanol (43% de rendimiento) como un aceite transparente. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d_7) δ ppm 3,49 - 3,53 (m, 1 H), 2,22 (br. s., 1 H), 0,52 - 0,60 (m, 2 H), 0,42 - 0,52 (m, 2 H).

6-(2-Cloro-4-ciclopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. Se combinaron 6-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), ciclopropanol (2 equiv), terc-butóxido de sodio (2 equiv), 1,4-dioxano (0,03 M) y se agitaron a 25 °C. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido (0-50% de acetato de etilo en hexano), para dar el compuesto del título (80% de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ESI) m/z 471,5 [M+1]⁺.

4-(4-Ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Una mezcla de 6-(2-cloro-4-ciclopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (2 equiv), carbonato de potasio (3,5 equiv), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,23 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,23 equiv) en 1,4-dioxano (0,085 M) se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido (0-100% de acetato de etilo en hexano, después 0-20% de MeOH en DCM) eluida con 17% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (57,5% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 615,4 [M+1]⁺.

4-(4-Ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (67,7% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,90 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=8,83 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,50 - 7,55 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 4,50 - 4,58 (m, *J*=6,19, 6,19, 3,07, 2,84 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 2,80 (d, *J*=4,41 Hz, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 0,88 (d, *J*=6,94 Hz, 2 H) 0,76 - 0,82 (m, 2 H), MS (ESI) m/z 485,2 [M+1]⁺.

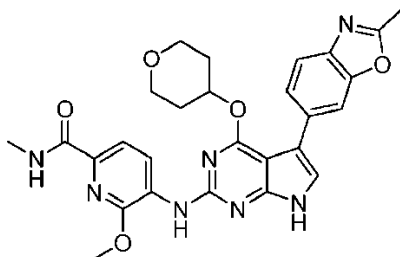
Ejemplo 20: 5-(2-((4-(Dimetilcarbamoil)-2-metilfenil)amino)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida



5-(2-Cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida. Se suspendieron 2-cloro-5-yodo-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (1 equiv), 1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno[dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,1 equiv), carbonato de sodio (3 equiv) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano y agua (0,09 M) y se combinaron en un recipiente de reacción sellado. La disolución resultante se inundó con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido (0-55% de acetato de etilo en hexano). Las fracciones se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (61 % de rendimiento) como un semisólido marrón. MS (ESI) m/z 519,1 [M+1]⁺.

5-(2-(4-(Dimetilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida. Se combinaron 5-(2-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida (1 equiv), 4-amino-N,N,3-trimetilbenzamida (1 equiv), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,2 equiv), carbonato de cesio (2 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv) y 1,4-dioxano (0,2 M) en un vial de microondas y se calentó por irradiación a 150 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido 0-55% (hexano:acetato de etilo -800 ml), seguido de 5-15% de B (DCM:MeOH-800 ml) en la misma operación. Las fracciones se combinaron, se concentraron y el compuesto se desprotegió según el Procedimiento General A. La mezcla de reacción se concentró y se purificó para dar el compuesto del título (21 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,92 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 8,20 (dd, *J*=7,81, 1,56 Hz, 1 H), 8,07 (dd, *J*=16,59, 8,39 Hz, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 3 H), 5,49 (s, 1 H), 3,78 - 3,88 (m, 2 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,07 (s, 6 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,08 (d, *J*=13,28 Hz, 2 H), 1,73 - 1,84 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 530,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 21: 6-Metoxi-N-metil-5-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)picolinamida.



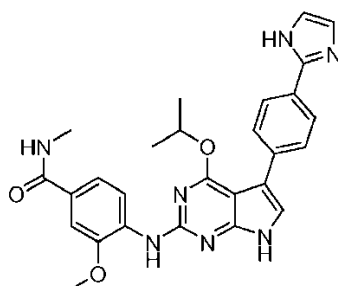
5 6-Metoxi-N-metil-5-nitropicolinamida. La suspensión de ácido 6-metoxi-5-nitropicolónico (1 equiv), hidrocloreto de metilamina (2 equiv), bicarbonato de sodio (2 equiv), HATU (2 equiv) en DMSO (1 M) se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo (con 1% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano). La concentración de las fracciones deseadas a presión reducida dio el compuesto del título (85%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 (d, *J*=4,73 Hz, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 7,77 (dd, *J*=8,04, 0,79 Hz, 1 H) 8,54 - 8,60 (m, 1 H) 8,77 (m, *J*=4,10 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 212,2 [M+1]⁺.

15 5-Amino-6-metoxi-N-metilpicolinamida. La disolución de 6-metoxi-N-metil-5-nitropicolinamida (1 equiv) en MeOH (0,43 M) se agitó con paladio sobre carbón al 10% en peso (10% en masa) en atmósfera de hidrógeno (310,26 kPa (45 psi)) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 - 90% de acetato de etilo (con 1% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano). La concentración de las fracciones deseadas a presión reducida dio el compuesto del título (97%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,73 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 5,49 (br. s., 2 H) 6,83 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H) 8,05 (q, *J*=4,82 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 182,3 [M+1]⁺.

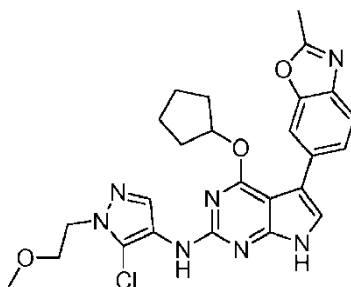
20 6-Metoxi-N-metil-5-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)picolinamida. A la disolución de 6-(2-cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 5-amino-6-metoxi-N-metilpicolinamida (1,05 equiv), xantfos (0,2 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv) en 1,4-dioxano (0,16 M) se añadió carbonato de cesio (1,4 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-90% de acetato de etilo (con 10% de amoniaco 1N en MeOH) en hexano) para dar el compuesto del título (82% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,11 (s, 9 H) 0,84 - 0,93 (m, 2 H) 1,63 - 1,76 (m, 2 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 2,84 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 3,49 - 3,65 (m, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 5,52 - 5,55 (m, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,17 Hz, 2 H) 7,70 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,41 (q, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 660,5 [M+1]⁺.

35 6-Metoxi-N-metil-5-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)picolinamida. Se desprotegió la 6-metoxi-N-metil-5-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)picolinamida según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (38,8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,70 (dtd, *J*=12,49, 8,20, 8,20, 3,90 Hz, 2 H) 2,02 - 2,16 (m, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 2,84 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 3,56 (ddd, *J*=11,52, 8,00, 3,12 Hz, 2 H) 3,71 - 3,81 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 5,53 (tt, *J*=7,76, 4,15 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 7,96 (dd, *J*=1,56, 0,78 Hz, 1 H) 8,41 (q, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 11,95 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 530,6 [M+1]⁺.

40 Ejemplo 22: 4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-isopropoxi-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida



- 2-(4-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. A una disolución de 2-(4-bromofenil)-1H-imidazol (1 equiv) en DMF (0,47 M) se añadió hidruro de sodio (3 equiv, 60% en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 15 min, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,1 equiv). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración a vacío dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (80% de rendimiento). MS (ESI) m/z 354,2 [M+1]⁺.
- 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. A una disolución de 2-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (1 equiv) en 1,4-dioxano (0,33 M) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv), acetato de potasio (3 equiv) y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,15 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (83% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 401,2 [M+1]⁺.
- 2-Cloro-5-yodo-4-isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una suspensión de hidruro de sodio (1 equiv, 60% en aceite mineral) en THF seco (0,9 M) en atmósfera de nitrógeno se añadió propan-2-ol (0,52 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir una disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,5 equiv) en THF seco (0,45 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna de gel de sílice (0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (81% de rendimiento). MS (ESI) m/z 468,2 [M+1]⁺.
- 2-Cloro-4-isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5-(4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), (4,5,5-trimetil-2-(4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-1,3,2-dioxaborolan-4-il)metilil) (1,2 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,09 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (82% de rendimiento) como un sólido rojo. MS (ESI) m/z 614,2 [M+1]⁺.
- 4-((4-Isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5-(4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-4-isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5-(4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 4-amino-3-metoxibenzamida (1,2 equiv) y carbonato de cesio (3,0 equiv) en 1,4-dioxano (0,07 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis(difenilfosfanil)-[1,1']binaftalenilo (0,3 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% DCM en MeOH) para dar el compuesto del título bruto (60% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 758,2 [M+1]⁺.
- 4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-((4-isopropoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5-(4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (13% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,52 (br s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,57-5,50 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,41 (d, *J* = 8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 498,2 [M+1]⁺.
- Ejemplo 23: N-(5-Cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



1-(2-Metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol. Una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (1 equiv), 1-bromo-2-metoxietano (1,05 equiv), carbonato de potasio (1,5 equiv) y acetonitrilo (0,44 M) se agitó y se calentó hasta 60 °C durante 6 h. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (2,5% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (76% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,34-4,31 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,77-3,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H).

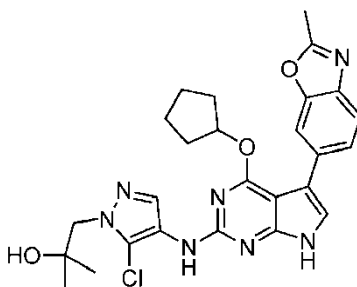
5-Cloro-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol. A una disolución de 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) en THF (0,5 M) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (2,7 equiv) en THF (1,0 M) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de la adición de hexacloroetano (1,5 equiv) en THF (1,84 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h antes de calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (10-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado como un sólido amarillo (83% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,31-4,28 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,74~3,72 (t, *J* = 5,36 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H).

5-Cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina. A una suspensión de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) y polvo de hierro (3 equiv) en agua (0,51 M) se añadió ácido acético (2,6 equiv). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 1,5 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de bicarbonato de sodio sólido y se trató con acetato de etilo con agitación continua. La mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1,5% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (69% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z* 176 [M+H]⁺.

N-(5-Cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina (1,5 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,06 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1-2% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (60% de rendimiento, bruto) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 638,2 [M+H]⁺.

N-(5-Cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina. Se desprotegió la N-(5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el producto deseado (20% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,24-4,21 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,68-3,66 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 508,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: 1-(5-Cloro-4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol



2-Metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol. A una disolución de 4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) en acetonitrilo (1 M) se añadió 1,8-diazabicycloundec-7eno (2 equiv) y 1,2-epoxi-2-metilpropano (3,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con HCl (1 N), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (73% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,64 (s, 1H) 1,24 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 186,2 [M+H]⁺.

1-(2-Metil-2-((trimetilsilil)oxi)propil)-4-nitro-1H-pirazol. A una disolución de 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (1 equiv) en DMF seca (0,18 M) se añadió cloruro de trimetilsililo (1,26 equiv) a 0 °C e imidazol (2,55 equiv) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (75,5% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm (9,06 (b s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,70 (s, 9H), 1,68 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 258,1 [M+H]⁺.

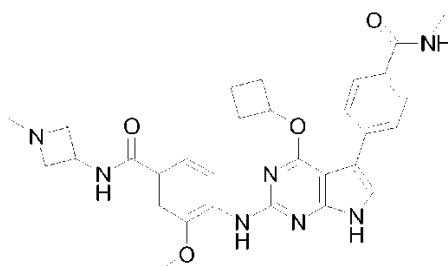
5-Cloro-1-(2-metil-2-((trimetilsililo)oxi)propilo)-4-nitro-1H-pirazol. Una disolución de 1-(2-metil-2-((trimetilsilil)oxi)propil)-4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) en THF (0,41 M) se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición de bis(trimetilsilil)amida de litio (2,6 equiv). Después de 1 h, se añadió hexacloroetano (1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después la mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (80,1% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,12 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,51 (s, 6H), 0,01 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 292,1 [M+H]⁺.

1-(4-Amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol. A una disolución de 5-cloro-1-(2-metil-2-((trimetilsilil)oxi)propil)-4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) en EtOH (0,13 M) se añadió polvo de hierro (5,2 equiv) y cloruro de amonio (14,3 equiv). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se disolvió en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de fase inversa en gel de sílice (5-95% de acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título como un aceite (90% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 7,27 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,95 (b s, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,77 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 190,1 [M+H]⁺.

1-(5-Cloro-4-((4-(ciclopentilo)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol. A una mezcla desgasificada de 1-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1 equiv), 6-(2-cloro-4-(ciclopentilo)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1,01 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,1 equiv) en 1,4-dioxano (0,08 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (97% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 652,2 [M+H]⁺.

1-(5-Cloro-4-[[4-(ciclopentilo)oxi-5-(2-metilbenzoxazol-6-il)pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]pirazolil)-2-metilpropan-2-ol. A una disolución de fluoruro de tetra-(*n*-butil)amonio en THF (1 M, 7,8 equiv) se añadió 1-(5-cloro-4-((4-(ciclopentilo)oxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1 equiv). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h y después se inactivó por adición de carbonato de calcio (13,0 equiv). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó para dar el compuesto del título (15,6% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,03-1,70 (m, 8H), 1,25 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 522,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: 4-((4-Ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida



3-Metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)-4-nitrobenzamida. A una disolución de 1-metilazetidín-3-amina (1 equiv) en DCM seco (0,13 M) se añadió trietilamina (1,8 equiv). Se añadió una disolución de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo (0,91 equiv) en DCM seco y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (46,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 266,1 $[M+H]^+$.

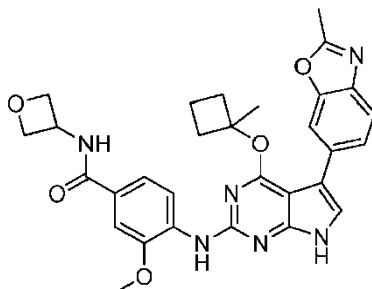
4-Amino-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida. Una mezcla de 3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)-4-nitrobenzamida (1 equiv) y paladio al 10% sobre carbón se agitó en una mezcla de MeOH/THF bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para el producto deseado (99% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 236,1 $[M+H]^+$.

4-(2-Cloro-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-4-ciclobutoxi-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (1 equiv), N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1,1 equiv) y fosfato de tripotasio trihidrato (3,0 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,125 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1% MeOH en DCM) para dar el producto deseado (65,7% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 487,2 $[M+H]^+$.

4-((4-Ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida. A una mezcla desgasificada de 4-(2-cloro-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida (1,2 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (73% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 686,4 $[M+H]^+$.

4-((4-Ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida. Se desprotegió la 4-((4-ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida (1 equiv) según el Procedimiento General A. Un trabajo de aislamiento estándar proporcionó el compuesto del título (52,5% de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,64-8,60 (m, 2H), 8,44-8,42 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,58-7,48 (m 3H), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,54-4,12 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,81-2,80 (d, $J=4$ Hz, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H). MS (ESI) m/z 556,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26: 3-Metoxi-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilciclobutoxi)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(oxetan-3-il)benzamida



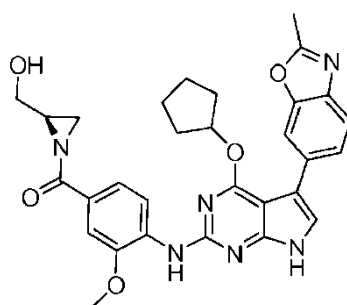
2-Cloro-5-yodo-4-(1-metilciclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,0 equiv) en THF seco (0,45 M) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de 1-metilciclobutanol (1,2 equiv) en THF seco (0,27 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 30 min antes de añadirse una disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv) en THF seco (0,23 M) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. El disolvente orgánico se retiró a vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (2% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (77% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 494,2 [M+H]⁺.

6-(2-Cloro-4-(1-metilciclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-5-yodo-4-(1-metilciclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (1,1 equiv) y fosfato de potasio trihidrato (3,0 equiv) en una mezcla 9:1 de 1,4-dioxano y agua (0,45 M) se añadió dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno paladio (0,1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (49% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 499,2 [M+H]⁺.

3-Metoxi-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilciclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(oxetan-3-il)benzamida. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(1-metilciclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida (1,1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,22 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% de DCM en MeOH) para dar el compuesto del título (99% de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 685,2 [M+H]⁺.

3-Metoxi-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilciclobutoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(oxetan-3-il)benzamida. A una mezcla de 3-metoxi-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilciclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-(oxetan-3-il)benzamida (1 equiv) en THF (0,1 M) en un tubo sellado se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 10 equiv). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó para dar el compuesto del título (17% de rendimiento en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,82 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 5H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,75 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 555,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: (R)-4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona



N-(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-metoxi-4-nitrobenzamida. A una mezcla de 2-amino-propano-1,3-diol (1 equiv) en 1,4-dioxano (0,062 M) se añadió DIEA (2 equiv) y una disolución de cloruro de 3-metoxi-4-nitrobenzoilo (1 equiv) en 1,4-dioxano (1,86 M) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La disolución se concentró y el material bruto se trituró en una mezcla 5:1 de agua:DCM (0,5 M), se filtró y se secó para dar el compuesto del título (85% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 271,1 [M+H]⁺.

Éster 1-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-aziridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico. A una disolución en agitación de N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-metoxi-4-nitrobenzamida (1 equiv) en THF (0,16 M) se añadió DIEA (3 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (2,5 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se

añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 3-metanosulfoniloxi-2-(3-metoxi-4-nitro-benzoilamino)-propilo de ácido metanosulfónico, que se usó sin purificación adicional y se disolvió en THF (0,23 M). A la disolución resultante se añadió hidruro de sodio (2 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con un cloruro de amonio saturado y se concentró. El residuo se trituró en éter dietílico (0,32 M) para dar el compuesto del título (77% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 331,0 [M+H]⁺.

(R)-(2-(Hidroximetil)aziridin-1-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-metanona y (S)-(2-(Hidroximetil)aziridin-1-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-metanona. A una disolución de éster 1-(3-metoxi-4-nitrobenzoil)-aziridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (1 equiv.) en DMSO (0,13 M) se añadió acetato de potasio (15,8 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se añadieron MeOH (0,052 M) e hidróxido de sodio (2,1 equiv). Después se agitó la mezcla durante otra hora a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentró y el residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se purificó por cromatografía en gel de sílice (2-5% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (83% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z* 252,1 [M+H]⁺.

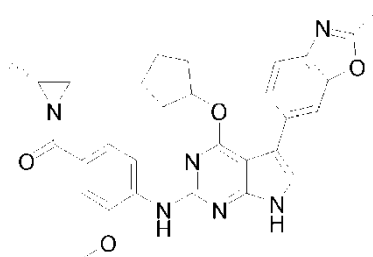
Después de una separación por HPLC quiral, se obtuvieron (R)-(2-(Hidroximetil)aziridin-1-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-metanona (37% de rendimiento) y (S)-(2-(Hidroximetil)aziridin-1-il)-(3-metoxi-4-nitrofenil)-metanona (37% de rendimiento). (La estereoquímica se determinó por resíntesis usando intermedios preparados selectivamente)

(R)-(4-Amino-3-metoxifenil)(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona. A una disolución de (R)-(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)(3-metoxi-4-nitrofenil)metanona (1 equiv) en MeOH (0,12 M) se añadió 10% paladio al 10% en carbón vegetal (67% en peso). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante una noche y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de DCM en MeOH) para dar el producto deseado (92% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 223,2 [M+H]⁺.

(R)-(4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), (R)-(4-amino-3-metoxifenil)(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona (1,2 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,15 M) se añadió acetato de paladio (0,3 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (2% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (80% de rendimiento) como un polvo blanco. MS (ESI) *m/z* 685,2 [M+H]⁺.

(R)-(4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona. La (R)-(4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona (1 equiv) se desprotegió según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (45% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,68 (dd, *J* = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,75 - 5,59 (m, 1H), 4,59 - 4,28 (m, 3H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (s, 3H), 3,69 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,06 - 1,82 (m, 4H), 1,80 - 1,52 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 555,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: (R)-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona



Metanosulfonato de (R)-2-(3-metoxi-4-nitrobenzamido)propilo. A una disolución de (R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxi-4-nitrobenzamida (1 equiv) en THF seco (0,2 M) se añadió trimetilamina (1,5 equiv) seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (1,5 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (0,6 M) y salmuera (0,6 M) secuencialmente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (0,23 M). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró. El

material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto deseado (62% de rendimiento). MS (ESI) m/z 253,1 [M+H]⁺.

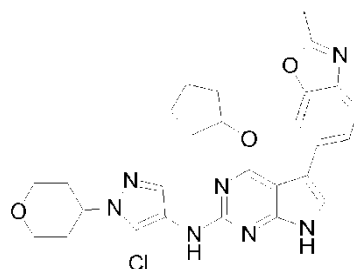
5 (R)-(3-Metoxi-4-nitrofenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona. A una disolución de metanosulfonato de (R)-2-(3-metoxi-4-nitrobenzamido)propilo (1 equiv) en THF (0,14 M) se añadió hidruro de sodio (4 equiv, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con acetato de etilo (0,16 M), y después se lavó con agua (0,27 M) y salmuera (0,27 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (0,16 M). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto deseado (71% de rendimiento). MS (ESI) m/z 235,1 [M+H]⁺.

10 (R)-(4-Amino-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona. A una disolución de (R)-(3-metoxi-4-nitrofenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona (1 equiv) en MeOH (0,22 M) se añadió paladio al 10% sobre carbón (18% en peso). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para dar el producto deseado (94% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 207,1 [M+H]⁺.

15 (R)-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona. A una mezcla desgasificada de 2-cloro-4-ciclopentiloxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrol-2-ilamino-3-metoxifenil (1 equiv), (R)-(4-amino-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona (1,2 equiv) y carbonato de cesio (2 equiv) en 1,4-dioxano (0,05 M) se añadieron acetato de paladio (0,2 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,4 equiv). La mezcla de reacción se llevó a reflujo a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (5% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (75% de rendimiento). MS (ESI) m/z 669,1 [M+H]⁺.

25 (R)-(4-(4-(Ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona. Se desprotegió la (R)-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona (1 equiv) según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (33% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) 5 ppm 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,55 (br. s, 1H), 4,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,36-4,18 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 539,3 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 29: N-(5-Cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino-3-metoxifenil



35 4-Nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol. A una disolución agitada de tetrahydro-2H-piran-4-ol (1 equiv), 4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) y trifetilfosfina (1,2 equiv) en THF (1,0 M) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 equiv) en THF (2,0 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (2,5% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (23% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 198,1 [M+H]⁺.

40 5-Cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol. A una disolución de 4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (1 equiv) en THF (0,5 M) se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (14 equiv) en THF a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadirse hexafluoroetano (1,5 equiv) en THF (1,15 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h, después se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera (0,23 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (81% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 232,1 [M+H]⁺.

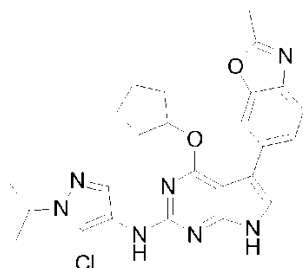
45 5-Cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina. A una suspensión de 5-cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (1 equiv) y polvo de hierro (3 equiv) en agua (0,35 M) se añadió ácido acético (3,54 M). La mezcla se

calentó hasta 90 °C durante 1,5 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de bicarbonato de sodio sólido y se trató con acetato de etilo (0,06 M) con agitación continua. La mezcla se filtró y la pasta del filtro se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1,5% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado (52% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

10 N-(5-Cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (1,2 equiv), y carbonato de cesio (2 equiv) en 1,4-dioxano (0,05 M), se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenil-fosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,3 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1-2% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 664,2 [M+H]⁺.

15 N-(5-Cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina. Se desprotegió la N-(5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina (1 equiv) según el Procedimiento General A. El producto se purificó para dar el producto deseado (21% en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,42-3,37 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 6H), 1,54-1,42 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 534,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 30: N-(5-Cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina



25 5-Cloro-1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol. A una disolución de 1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) en THF (0,65 M) se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (2,6 equiv) en THF a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de la adición de hexacloroetano (1,5 equiv) en THF (1,63 M). La reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h, después se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (84% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 190,1 [M+H]⁺.

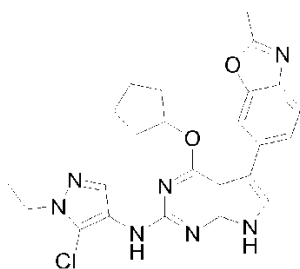
30 5-Cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-amina. A una suspensión de 5-cloro-1-isopropil-4-nitro-1H-pirazol (1 equiv) y polvo de hierro (3 equiv) en EtOH (0,26 M) se añadió cloruro de amonio (3 equiv). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 20 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio sólido y se trató con acetato de etilo (0,09 M) con agitación continua. La mezcla se filtró y la pasta del filtro se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1,5% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado (76% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z* 160,1 [M+H]⁺.

35 N-(5-Cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-amina (1,3 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,06 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,3 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1-2% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 622,2 [M+H]⁺.

40 N-(5-Cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina. Se desprotegió la N-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1 equiv) según el Procedimiento General A. El producto se purificó para dar el producto deseado (22% en dos etapas). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68-7,46 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,70-5,45 (m, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,77-1,58 (m, 6H), 1,40 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 31: N-(5-Cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



10 5-Cloro-1-etil-4-nitro-1H-pirazol. A una suspensión de hidruro de sodio (1 equiv, 60% en aceite mineral) en DMF (0,64 M) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de 4-nitro-1H-pirazol (0,83 equiv) en DMF (3,2 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadirse una disolución de yodoetano (1 equiv) en DMF (3,2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (0,32 M), y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (82,2% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 142,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

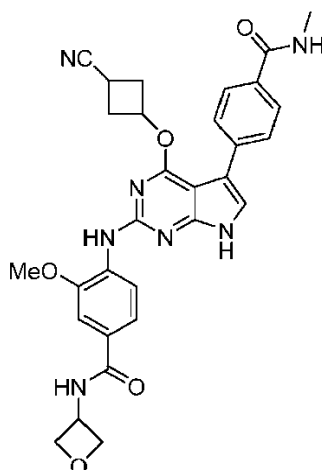
15 1-Etil-4-nitro-1H-pirazol. A una disolución de 5-cloro-1-etil-4-nitro-1H pirazol (1 equiv) en THF (0,6 M) se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (2,6 equiv) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de la adición de hexacloroetano (1,5 equiv) en THF (1,2 M). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 h, después se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera (1,8 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado como un sólido blanco (88,2% de rendimiento). MS (ESI) m/z 176,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 5-Cloro-1-etil-1H-pirazol-4-amina. A una suspensión de 1-etil-4-nitro-1H pirazol (1 equiv) y polvo de hierro (5 equiv) en EtOH (0,285 M) se añadió cloruro de amonio (10 equiv). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 20 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un material bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (1,5% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado 30% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 146,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 N-(5-Cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una mezcla desgasificada de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-amina (1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,2 M) se añadió acetato de paladio (0,1 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,3 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (65,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 N-(5-Cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. Se disolvió N-(5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1 equiv) en fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (6,3 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con THF (0,063 M) y se añadió carbonato de cesio (5 equiv). Los sólidos se filtraron y el filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó para dar el compuesto deseado (19,7% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d_1$) δ ppm 8,81 (br. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 478,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Ejemplo 32: 4-((4-(3-Cianociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida



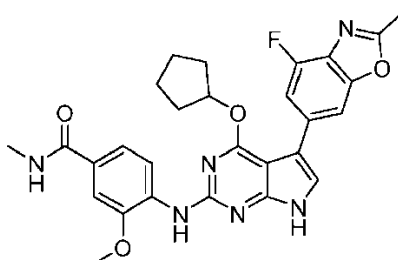
3-((2-Cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutanocarbonitrilo. Se combinaron 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), 3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (1,1 equiv), 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,2 equiv) y 1,4-dioxano (0,14 M) en un recipiente sellable con una barra de agitación. La mezcla resultante se puso en una atmósfera de nitrógeno, se selló, se agitó vigorosamente, y se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (77% de rendimiento). MS (ESI) m/z 505,0 [M+H]⁺.

4-(2-Cloro-4-(3-cianociclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. 3-((2-Cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutanocarbonitrilo (1 equiv), N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1,15 equiv), carbonato de sodio (3 equiv) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con dicloroetano (0,1 equiv), suspendidos en 1,4-dioxano/agua, e inundados con nitrógeno, se agitaron a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (50% de rendimiento). MS (ESI) m/z 512,3 [M+H]⁺.

4-((4-(3-Cianociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. Una mezcla de 4-(2-cloro-4-(3-cianociclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida (1,2 equiv), 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,2 equiv), carbonato de cesio (5 equiv), y acetato de paladio (0,1 equiv) en 1,4-dioxano (0,2 M) se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 2 h. La reacción se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (55% de rendimiento). MS (ESI) m/z 698,4 [M+H]⁺.

4-((4-(3-Cianociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. Se desprotegió la 4-((4-(3-cianociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida según el Procedimiento General A. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó para dar el producto deseado (78% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 - 2,46 (m, 1 H) 2,81 (br. s., 3 H) 2,97 (br. s., 2 H) 3,23 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 3,46 (br. s., 1 H) 3,60 (br. s., 1 H) 3,95 (br. s., 3 H) 4,26 (d, *J*=6,59 Hz, 2 H) 4,44 (br. s., 1 H) 4,84 (br. s., 1 H) 5,32 (d, *J*=7,14 Hz, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 3 H) 7,75 - 7,92 (m, 5 H) 8,42 (br. s., 1 H) 8,59 (d, *J*=8,23 Hz, 1 H) 11,99 (br. s., 1 H). MS (ESI) m/z 567,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida



5 Hidrobromuro de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxianilina. Una disolución de 2-fluoro-6-metoxianilina (1 equiv) en ácido acético (0,7 M) se enfrió hasta 5 °C. Se añadió lentamente una mezcla de bromo (0,9 equiv) en ácido acético (0,7 M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 5 °C. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar el compuesto del título (90% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 6,79 (br. s., 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,06 (d, *J*=10,09 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 219,9 [M+H]⁺.

10 2-Amino-5-bromo-3-fluorofenol. A una suspensión de hidrobromuro de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxianilina (1 equiv) en DCM (0,3 M) se añadió tribromuro de boro (2 equiv) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de inactivar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (92% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 205,9 [M+H]⁺.

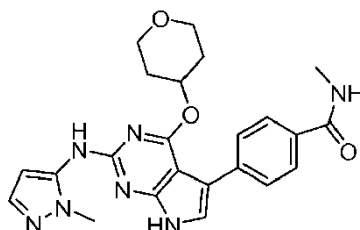
15 6-Bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol. Una mezcla de 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol (1 equiv), trifluorometanosulfonato de yterbio(III) (0,01 equiv), y ortoacetato de trimetilo (1,2 equiv) en EtOH (1,3 M) se calentó hasta 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOH. El filtrado residual se concentró a vacío, después se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0 a 60% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (73% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 232,2 [M+H]⁺.

20 6-(2-Cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol. Se suspendieron ácido (2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)borónico (1 equiv), 6-bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol (1,1 equiv), carbonato de sodio (3 equiv) y [1,1'-Bisdifenilfosfino]ferroceno]-dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,1 equiv), en 1,4-dioxano/agua, se inundaron con nitrógeno, y se agitaron a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 60% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (72% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 517,3 [M+H]⁺.

25 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Una mezcla de 6-(2-cloro-4-(ciclopentiloxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida (1,2 equiv), brettfos (0,15 equiv), carbonato de cesio (3 equiv), y dicalohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,15 equiv) en 1,4-dioxano (0,2 M) se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 2 h. La reacción se filtró y los disolventes se retiraron a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (63% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 661,5 [M+H]⁺.

35 4-((4-(Ciclopentiloxi)-5-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó para dar el producto deseado (65% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62 - 1,77 (m, 4 H) 1,86 (br. s., 2 H) 1,96 - 2,04 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 2,80 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,70 (br. s., 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 3 H) 7,59 (d, *J*=11,66 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,31 (d, *J*=4,41 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J*=8,83 Hz, 1 H) 11,93 (br. s., 1 H); MS (ESI) *m/z* 531,3 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 34: N-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)benzamida



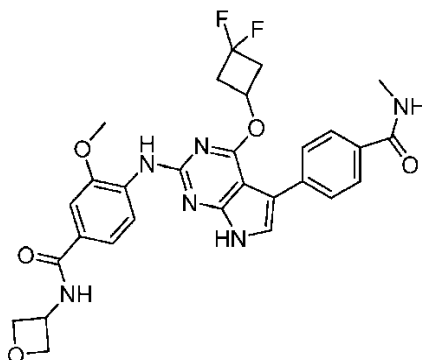
45 4-(2,4-Dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. Se combinaron 2,4-dicloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 equiv), ácido (4-(metilcarbamoil)fenil)borónico (1,2 equiv), carbonato de sodio (3 equiv) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,1 equiv) en una mezcla 5:1 de 1,4-dioxano y agua (0,27 M). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 3 h. El producto bruto se purificó en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (68% de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI) *m/z* 451,2 [M]⁺.

5 4-(2-Cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. Una disolución de 4-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,1 equiv), y terc-butóxido de sodio (1,2 equiv) en 1,4-dioxano (0,22 M) se combinó en un matraz sellable. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno, el matraz sellable se selló, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un aceite, que se suspendió en DCM y se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido (0-50% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado (89% de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ESI) *m/z* 517,5 [M+1]⁺.

10 N-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzamida. Una mezcla de 4-(2-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (1 equiv), y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se desgasificó con N₂ durante 10 min. Después se añadieron (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,2 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv), a esta mezcla. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido (0-100% de acetato de etilo en hexano, después 0-20% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (39,4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 578,5 [M+1]⁺.

20 N-Metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzamida. Se desprotegió la N-metil-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzamida según el Procedimiento General A. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (88% de rendimiento). 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,78 (br. s., 1 H) 8,92 (d, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 7,85 (d, 2 H) 7,80 (d, 2 H) 7,34 (d, J=1,89 Hz, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 5,30 - 5,56 (m, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 2 H) 3,69 (d, 3 H) 3,43 - 3,58 (m, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 2,02 - 2,13 (m, 2 H) 1,70 (br. s., 2 H). MS (ESI) *m/z* 448,3 [M+1]⁺.

25 Ejemplo 35: 4-((4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida



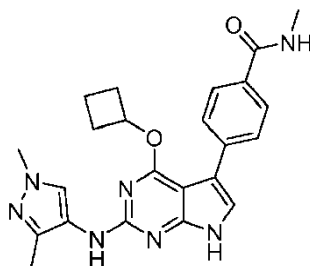
30 4-(2-Cloro-4-(3,3-difluorociclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. Una disolución de 4-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 3,3-difluorociclobutan-1-ol (1,1 equiv), y terc-butóxido de sodio (1,2 equiv) en 1,4-dioxano (0,22 M) se combinó en un matraz sellable. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno, el matraz sellable se selló, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para dar un aceite, que se suspendió en DCM y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título (64,1% de rendimiento) como un aceite transparente. MS (ESI) *m/z* 523,4 [M+1]⁺.

40 4-((4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. Una mezcla de 4-(2-cloro-4-(3,3-difluorociclobutoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 4-amino-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida (1 equiv), y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se desgasificó con N₂ durante 10 min. Después se añadieron (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,2 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv), a esta mezcla. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexano, después 0-20% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (78,3% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 709,4 [M+1]⁺.

45 4-((4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (5 equiv) se añadió a una disolución agitada de 4-((4-(3,3-

difluorociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida (1 equiv) en THF (20 ml). La mezcla resultante se tapó y se agitó a 50 °C durante 16 h. El producto bruto se purificó para dar el compuesto del título (53,9% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,99 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=6,62 Hz, 1 H) 8,57 (d, 1 H) 8,41 (d, *J*=4,41 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=10,09 Hz, 2 H) 7,81 (d, 2 H) 7,60 (d, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,50 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 5,31 - 5,43 (m, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 4,81 (t, *J*=6,94 Hz, 2 H) 4,63 (t, *J*=6,31 Hz, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 2 H) 2,73 - 2,90 (m, 5 H). MS (ESI) *m/z* 579,0 [M+1]⁺.

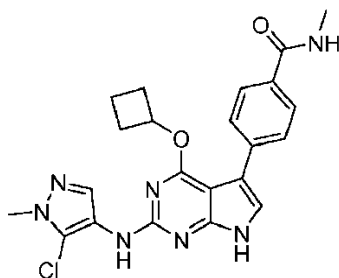
Ejemplo 36: 4-(4-Ciclobutoxi-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida



4-(4-Ciclobutoxi-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 4-(2-cloro-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina (1 equiv) y terc-butóxido de sodio (2 equiv) en 1,4-dioxano (0,15 M) se añadió cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo][2-(2-aminoetil)fenilo]paladio(II), (0,06 equiv) y diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,06 equiv). La reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (37% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 562,3 [M+1]⁺.

4-(4-Ciclobutoxi-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-(4-ciclobutoxi-2-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó para dar el compuesto del título (77% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,56 (br. s., 1 H), 8,39 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,81 (q, *J*=8,51 Hz, 5 H), 7,28 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,80 (d, *J*=4,41 Hz, 3 H), 2,42 (br. s., 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 5 H), 1,82 (q, *J*=10,09 Hz, 1 H), 1,61 - 1,71 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 432,5 [M+1]⁺.

Ejemplo 37: 4-(2-((5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-4-ciclobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida

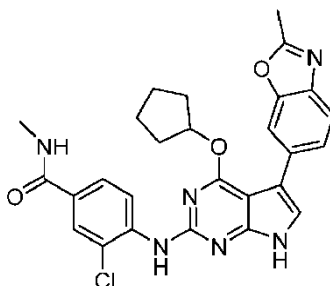


4-(2-((5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. A una mezcla desgasificada de 4-(2-cloro-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (1 equiv), hidrocloreto de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina (1 equiv) y carbonato de cesio (5 equiv) en 1,4-dioxano (0,09 M) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 equiv) y (diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina) (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (23% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 582,4 [M]⁺.

4-(2-((5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-4-ciclobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 4-(2-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-4-ciclobutoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La mezcla resultante se concentró y el residuo

se purificó para dar el compuesto del título (88% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11,65 (s, 1 H), 8,39 (d, $J=4,94$ Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 7,77 - 7,80 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,30 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H), 5,25 - 5,31 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,80 (d, $J=4,39$ Hz, 3 H), 2,42 (br. s., 1 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H), 1,81 (d, $J=10,43$ Hz, 1 H), 1,60 - 1,68 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 452,2 $[\text{M}+1]^+$.

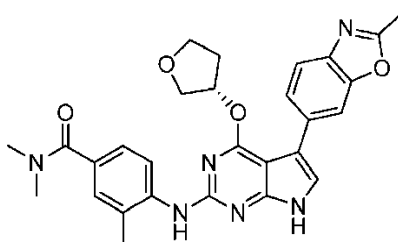
- 5 Ejemplo 38: 3-Cloro-4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida



- 10 3-Cloro-4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv), 4-amino-3-cloro-N-metilbenzamida (1 equiv) y carbonato de cesio (3 equiv) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió acetato de paladio (0,2 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (0,2 equiv). La reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (65% de rendimiento). MS (ESI) m/z 648,2 $[\text{M}+1]^+$.

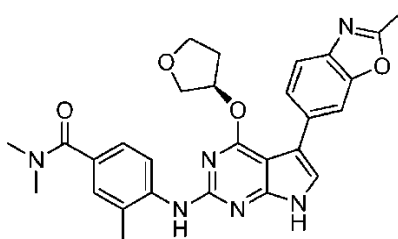
- 15 3-Cloro-4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida. Se desprotegió la 3-cloro-4-((4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida según el Procedimiento General A. La disolución se concentró y el material bruto se purificó para dar el compuesto del título (64% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11,87 (s, 1 H), 8,43 - 8,50 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 7,97 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,59, 1,95$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,67 (m, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,41 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H), 5,66 (tt, $J=5,52, 2,69$ Hz, 1 H), 2,79 (d, $J=4,30$ Hz, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,58 - 1,74 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 517,6 $[\text{M}+1]^+$.

- 20 Ejemplo 39A: (S)-N,N,3-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida



- 25 Ejemplo 39B: (R)-N,N,3-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida

30



6-(2-Cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsililo)etoxi)-metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol. A una suspensión de hidruro de sodio (1,2 equiv, 60 % en peso en aceite mineral) en THF (0,3 M) en una atmósfera de nitrógeno se añadió tetrahidrofuran-3-ol (1,5 equiv) en THF (0,6 M) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió una disolución de 6-(2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv) en THF (0,6 M) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (0,6 M) y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (83 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 501,1 [M+H]⁺.

N,N,N-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. A una suspensión de 6-(2-cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbenzo[d]oxazol (1 equiv) en 1,4-dioxano (0,24 M) se añadieron 4-amino-*N,N,N*-trimetilbenzamida (1 equiv), carbonato de cesio (3 equiv), acetato de paladio (0,3 equiv) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftaleno (0,6 equiv). La mezcla de reacción resultante se llevó a reflujo a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (72 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 643,1 [M+H]⁺.

(*R*)-*N,N,N*-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida y (*S*)-*N,N,N*-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. Se desprotegió una disolución de *N,N,N*-trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida según el Procedimiento General A. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó para dar los productos racémicos (90 % de rendimiento), que fueron separados por métodos estándar de separación quiral para dar los compuestos del título. La estereoquímica se determinó en base a la caracterización analítica de compuestos similares descritos en la presente memoria.

(*S*)-*N,N,N*-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,06 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H). MS (ESI) m/z 513,2 [M+H]⁺. Condiciones para HPLC quiral: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 0,46 cm I.D. x 15 cm L; Inyección: 2 μl; Fase móvil: MeOH : acetonitrilo : dietilamina = 80 : 20 : 0,1; Caudal: 1,0 ml/min; 254 nm; T = 30 °C. Tiempo de retención: 3,03 min. e.e = 99,9%.

(*R*)-*N,N,N*-Trimetil-4-((5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)benzamida. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₁) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,00-3,99 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H). MS (ESI) m/z 513,2 [M+H]⁺. Condiciones para HPLC quiral: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 0,46 cm I.D. x 15 cm L; Inyección: 2 μl; Fase móvil: MeOH : acetonitrilo : dietilamina = 80 : 20 : 0,1; Caudal: 1,0 ml/min; 254 nm; T = 30 °C. Tiempo de retención: 4,64 min; e.e = 100%.

Ensayos

Ensayos celulares

Ensayo de proliferación Cell Titer Glo. Se adquirió la línea celular de cáncer de mama triple negativo CAL51 en DSMZ. Las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231, MDA-MB-468, BT-474, MDA-MB-361 y ZR-75-30 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tisulares. Todas las líneas celulares se mantuvieron en medios de crecimiento que consistían en 90% de Medio Eagle Modificado de Dulbecco de alto contenido en glucosa o RPMI1640 (Invitrogen), 10% de suero bovino fetal (Hyclone), y L-glutamina 2 mM (Invitrogen). Todas las células se cultivaron a 37 °C en 95% de aire y 5% de CO₂. Las células se pusieron en placa a una densidad de 3.000 (CAL51, MDA-MB-231 y MDA-MB-468), o 10.000 (BT-474, MDA-MB-361 y ZR-75-30) células por pocillo en una placa de 96 pocillos en 100 μl de medio de crecimiento. Después de un cultivo durante una noche, el compuesto patrón (30 mM) se diluyó en serie en DMSO, se diluyó adicionalmente en el medio de crecimiento, y se añadió a cada pocillo como una disolución concentrada 10x en un volumen de 11 μl, se mezcló, y se dejó incubar con las células. El vehículo de los compuestos (DMSO) se mantuvo en una concentración final de 0,2% en todos los pocillos. Después de 72 h, se añadieron 100 μl de disolución Cell Titer Glo (Promega) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. La placa se colocó en un agitador durante 2 minutos. Después de 10 minutos de incubación, se detectó la señal de luminiscencia con un lector de microplacas Envision (Perkin Elmer). Se calcularon los valores de IC₅₀ como la concentración de compuesto a la que el nivel de señal de luminiscencia se redujo a 50% de la ventana de señal. La Tabla 1 muestra el efecto de los compuestos de pirrolopirimidina sobre la proliferación celular de CAL51. Ciertos compuestos de la

Tabla 1 afectan a la proliferación de las células MDA-MB-231, MDA-MB-468, BT-474, MDA-MB-361 y/o ZR-75-30 con un valor de IC₅₀ que oscila entre 0,01 - 10 µM.

5 Ensayo de apoptosis con Caspase 3 de NucView 488. Se adquirió la línea celular de cáncer de mama triple negativo CAL51 en DSMZ. Las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231, MDA-MB-468, BT-474, MDA-MB-361 y ZR-75-30 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tisulares. Todas las líneas celulares se mantuvieron en medios de crecimiento que consistían en 90% de Medio Eagle Modificado de Dulbecco de alto contenido en glucosa o RPMI1640 (Invitrogen), 10% de suero bovino fetal (Hyclone), y L-glutamina 2 mM (Invitrogen). Todas las células se cultivaron a 37 °C en 95% de aire y 5% de CO₂. Las células se pusieron en placa a una densidad de 10 3.000 (CAL51, MDA-MB-231 y MDA-MB-468), o 10.000 (BT-474, MDA-MB-361 y ZR-75-30) células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano (Perkin Elmer View Plate) en 100 µl de medio de crecimiento. Después de un cultivo durante una noche, el compuesto patrón (30 mM) se diluyó en serie en DMSO, se diluyó adicionalmente en el medio de crecimiento, y se añadió a cada pocillo como una disolución concentrada 10x en un volumen de 11 µl, se mezcló, y se dejó incubar con las células. El vehículo de los compuestos (DMSO) se mantuvo en una concentración final de 0,2% en todos los pocillos. Dos horas después de la adición del compuesto, se diluyó a 1:50 un sustrato NucView 488 (Biotium) con PBS (Invitrogen) y se añadieron 10 µl del sustrato diluido a cada pocillo. Las placas se colocaron en el instrumento IncuCite-FLR (Essen Biosciences) y se tomaron lecturas de fluorescencia cada 2 h, empezando en 2 h después del tratamiento del compuesto y hasta 72 h. El aumento de la apoptosis se calculó como la relación de señal de fluorescencia entre cada pocillo tratado con compuesto y pocillo tratado con DMSO. Por ejemplo, ciertos compuestos de la Tabla 1 indujeron una apoptosis multiplicada entre 2-10 veces en la línea celular CAL51.

Modelos animales

Modelo de xenoinjerto de cáncer de mama. Para estudios de modelos de xenoinjerto se inyectaron líneas celulares de cáncer de mama humano en ratones SCID (inmunodeficiencia combinada severa). Se propagaron las líneas celulares de cáncer de mama en cultivo in vitro. Se generaron animales que portaban tumores inyectando en los ratones números de células determinados de manera precisa. Después de la inoculación de los animales, se dejaron crecer los tumores hasta un cierto tamaño antes de la aleatorización. Los ratones que portaban tumores de xenoinjerto que oscilaban entre 100 y 400 mm³ se reunieron y se aleatorizaron en varios grupos de tratamiento. Se propagaron injertos de tumor primarios in vivo. Se implantaron fragmentos de tumor de ratones donantes en pequeños números de ratones para mantenimiento, o números de ratones más grandes para inicio del estudio. 25 30 35 Un diseño de estudio de eficacia típica implicó administrar uno o más compuestos a diversos niveles de dosis a ratones que portaban los tumores. Adicionalmente, se administraron y mantuvieron de manera similar agentes quimioterapéuticos de referencia (control positivo) y controles negativos. Las vías de administración pueden incluir subcutánea (SC), intraperitoneal (IP), intravenosa (IV), intramuscular (IM) y oral (PO). Se tomaron medidas de los tumores y de los pesos corporales durante el curso del estudio, y se registraron la morbilidad y mortalidad. También puede realizarse necropsia, histopatología y PCR para aumentar el entendimiento de la enfermedad y la acción del fármaco.

Algunas de las líneas celulares de cáncer de mama humano típicas que se usaron o pueden usarse en los modelos de xenoinjerto anteriores son: las líneas celulares MDA-MB-231, CAL-51, BT-474, MCF7, MDA-MB-435 y T-47D.

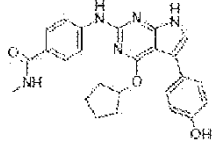
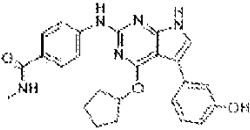
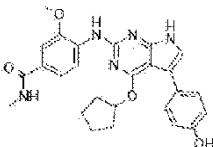
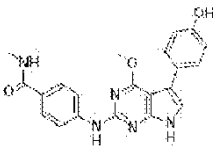
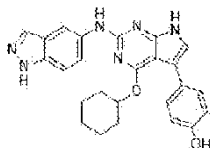
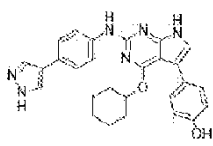
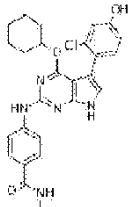
Para un estudio de xenoinjerto típico, se aleatorizaron ratones SCID que portaban tumores y se dosificaron con compuestos que variaban de, por ejemplo, 100 mg/kg a 0,1 mg/kg con diferente programación de dosis, que incluye, pero no se limita a, qd, q2d, q3d, q5d, q7d y bid. Los compuestos estaban formulados en diversos tipos de formulación. Algunas de las formulaciones incluyen, pero no se limitan a, CMC-Tween (0,5% de CMC/0,25% de Tween), NPS (n-metilpirrolidona, PEG, Suero Salino), ESPS (Etanol, PEG, Solutol, Suero Salino), NSPS (n-metilpirrolidona, PEG, Solutol, suero salino) y se administraron por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. A los ratones se les dio la dosis durante 2-4 semanas. Los tumores se midieron dos veces a la semana usando calibradores y los volúmenes de los tumores se calcularon usando la fórmula de $W^2 \times L / 2$. Los modelos de xenoinjerto de ejemplo ensayados incluyeron CAL-51 y MDA-MB-231.

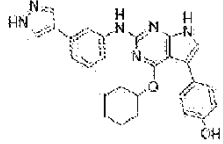
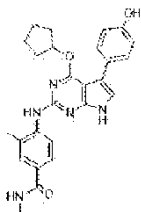
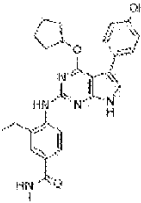
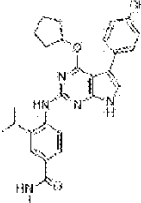
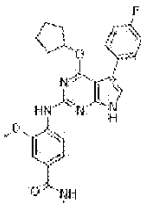
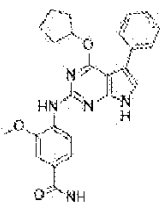
En este modelo de cáncer de mama, los Compuestos de Pirrolopirimidina tienen, o se espera que tengan, un valor de ED₅₀ de <100 mg/kg, teniendo algunos compuestos un valor de ED₅₀ de <10 mg/kg y otros una ED₅₀ de <1 mg/kg.

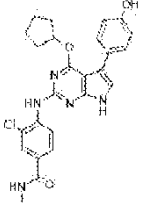
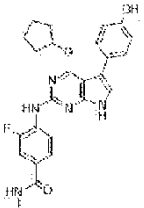
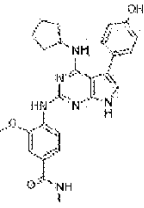
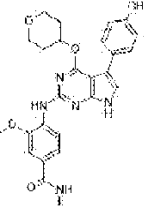
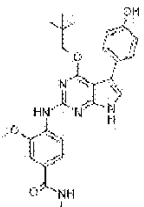
Tablas de actividad

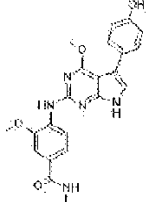
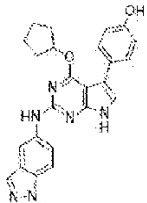
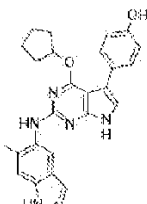
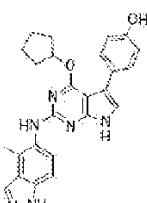
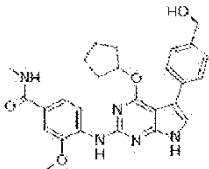
Cada uno de los compuestos en la Tabla 1 se ensayó en uno o más de los ensayos celulares, y se encontró que tenía actividad en los mismos, teniendo todos los compuestos una IC₅₀ por debajo de 10 µM en el ensayo, teniendo algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 100 nM (nivel de actividad D), algunos una IC₅₀ entre 100 nM y 400 nM (nivel de actividad C), algunos una IC₅₀ entre 400 nM y 1 µM (nivel de actividad B), y teniendo otros una IC₅₀ entre 1 µm y 10 µm (nivel de actividad A). Los siguientes compuestos en la Tabla 1 son compuestos de referencia: 16, 36, 40, 69, 72, 74, 84, 85, 108, 202, 210 a 212 y 318 a 438

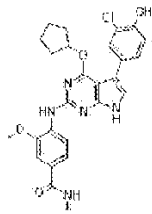
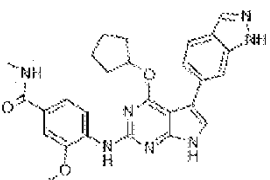
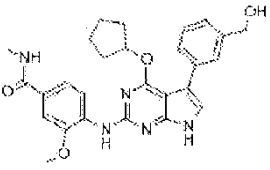
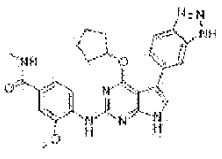
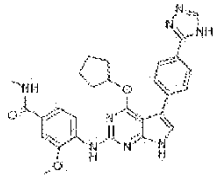
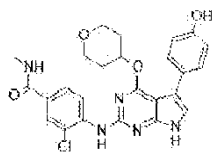
Tabla 1.

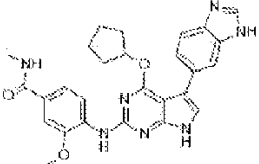
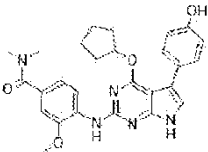
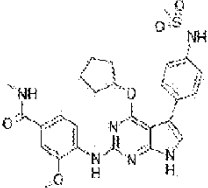
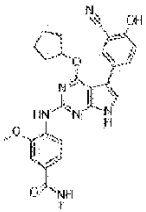
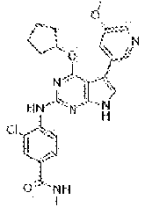
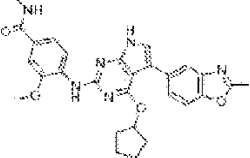
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
1		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	444,4	D
2		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	444,2	D
3		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	474,2	D
4		4-(5-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	390,1	D
5		4-(2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	441,1	D
6		4-(2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenilamino)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	467,2	D
7		4-(5-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	492,3	C

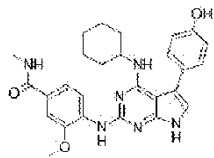
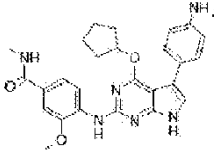
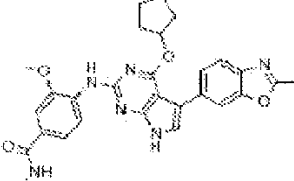
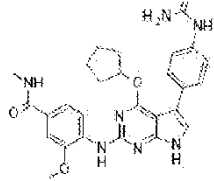
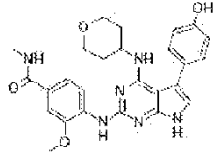
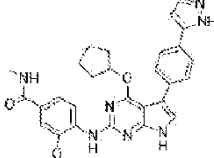
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
8		4-(2-(3-(1H-pirazol-4-il)fenilamino)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	467,1	D
9		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	458,7	D
10		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-etil-N-metilbenzamida	472,7	C
11		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-isopropil-N-metilbenzamida	486,2	D
12		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	476,1	B
13		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	458	B

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
14		3-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	478,6	D
15		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida	462,6	D
16*		4-(4-(ciclopentilamino)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	473,1	D
17		4-(5-(4-hidroxifenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	490	D
18		4-(5-(4-hidroxifenil)-4-(neopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	476,2	D

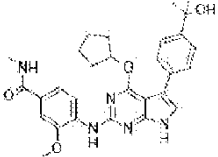
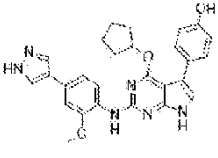
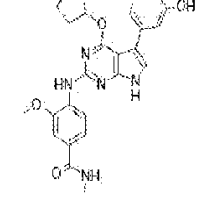
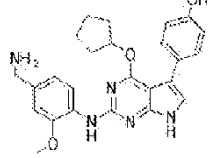
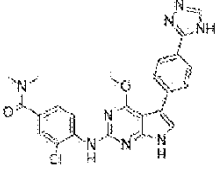
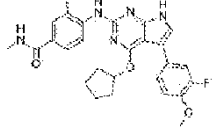
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
19		4-(5-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	420,1	D
20		4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	441,2	D
21		4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(6-metil-1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	441,2	D
22		4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(4-metil-1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	441,1	D
23		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(hidroximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	488,3	C

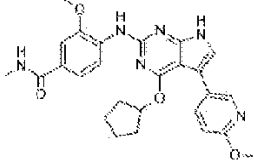
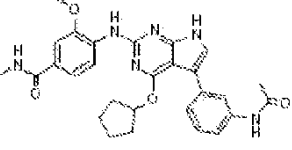
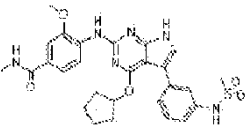
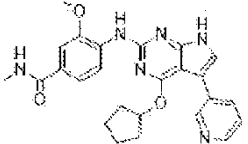
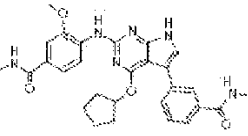
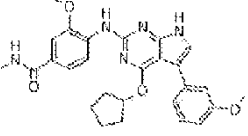
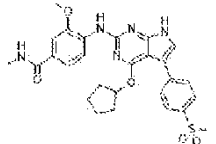
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
24		4-(5-(3-cloro-4-hidroxfenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	508,2	D
25		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-indazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	498,2	C
26		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(hidroximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	488,2	D
27		4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	499,2	D
28		4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	525,3	D
29		3-cloro-4-(5-(4-hidroxfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	494,1	D

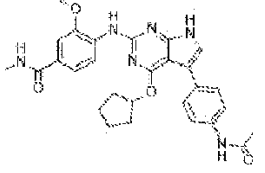
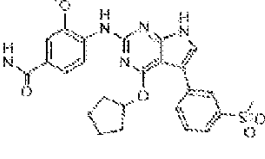
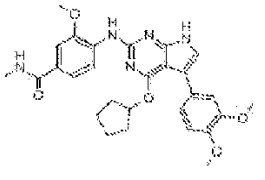
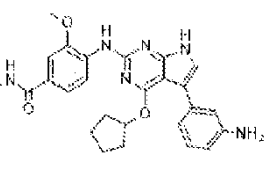
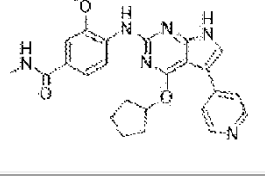
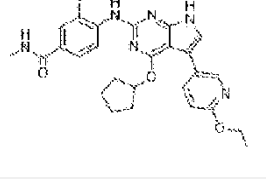
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
30		4-(5-(1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	498,2	D
31		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	488,2	D
32		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	551,2	D
33		4-(5-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	499,3	D
34		3-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	493,2	C
35		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	513,2	A

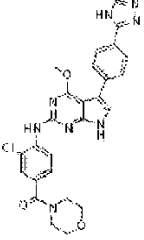
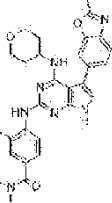
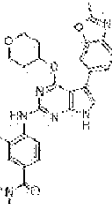
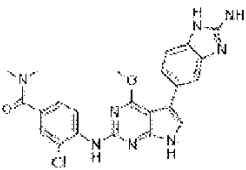
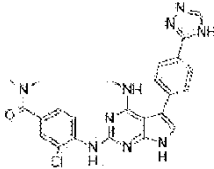
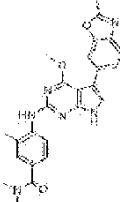
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
36*		4-(4-(ciclohexilamino)-5-(4-hidroxfenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	487,3	D
37		4-(5-(4-aminofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	473,3	D
38		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	513	D
39		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-ureidofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	516,2	D
40*		4-(5-(4-hidroxfenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	489,2	D
41		4-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	524,2	C

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
42		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	492,2	D
43		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	488,2	D
44		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	460,2	D
45		4-(4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	504,2	D
46		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	504,2	D
47		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(2-hidroxi-propan-2-il)-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	516,2	B
48		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)-fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	524,2	D

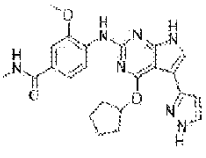
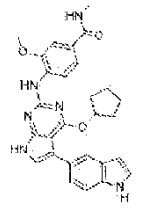
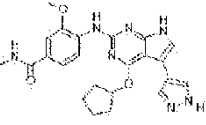
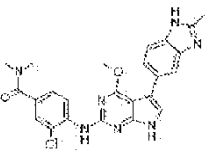
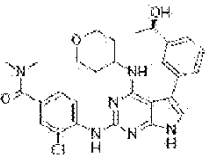
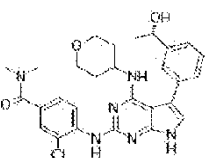
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
49		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	516,2	C
50		4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)feniloamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	483,2	D
51		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(5-hidroxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	475,3	D
52		4-(2-(4-(aminometil)-2-metoxifenilamino)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol	446,2	C
53		4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida	489,1	C
54		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	506,2	C

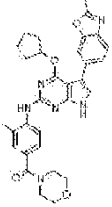
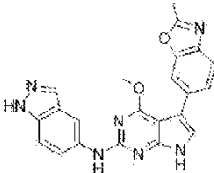
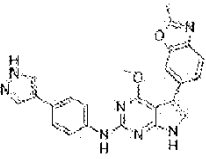
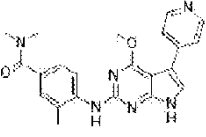
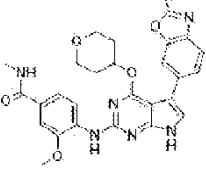
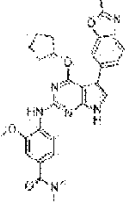
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
55		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	489,4	C
56		4-(5-(3-acetamidofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	515,2	D
57		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(metilsulfonamido)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	551,2	C
58		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	459,4	D
59		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	515,2	C
60		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	488,4	C
61		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	536,4	D

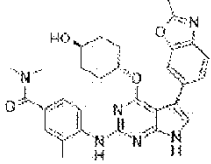
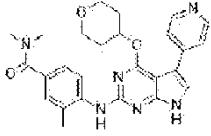
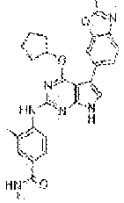
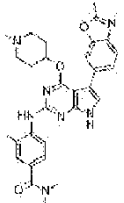
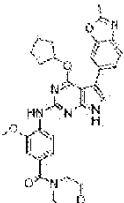
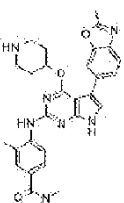
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
62		4-(5-(4-acetamidofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	515,2	D
63		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	536,2	D
64		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	518,4	C
65		4-(5-(3-aminofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	473,4	D
66		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	459,4	D
67		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	503,6	C

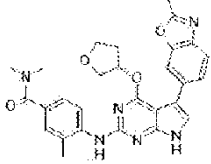
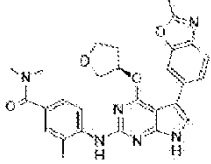
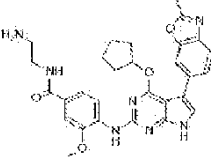
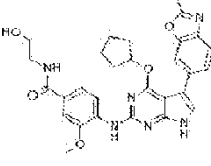
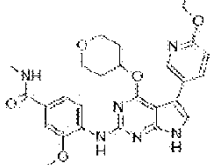
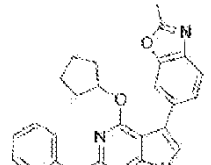
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
68		(4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-clorofenil)(morfolino)-metanona	531,2	C
69*		N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	526,6	C
70		N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	527,6	C
71		4-(5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida	477,1	C
72*		4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida	488,2	B
73		4-(4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	457,5	A

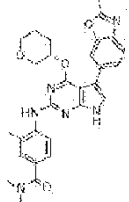
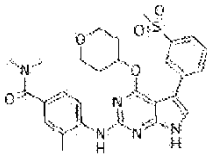
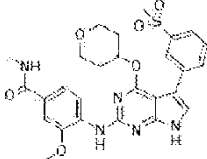
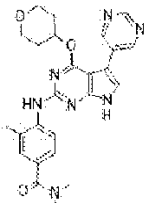
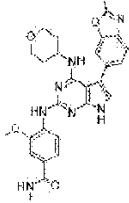
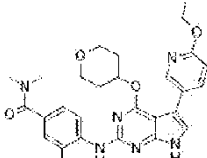
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
74*		(3-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)(piperazin-1-il)metanona	567,5	C
75		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(dimetilamino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	501,4	D
76		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	488,4	D
77		4-(5-(4-cianofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	483,2	A
78		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	511,4	A
79		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	515	D

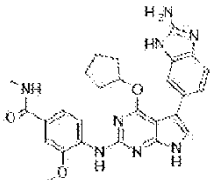
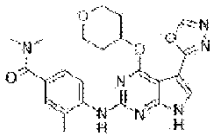
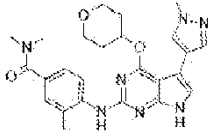
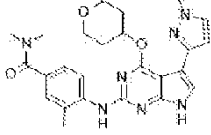
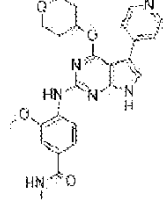
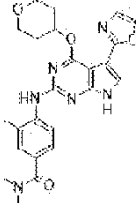
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
80		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	448,2	D
81		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-indol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	497,2	B
82		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	448,2	D
83		3-cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	476,1	D
84 *		(R)-3-cloro-4-(5-(3-(1-hidroxietil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	535,2	C
85 *		(S)-3-cloro-4-(5-(3-(1-hidroxietil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	535,3	D

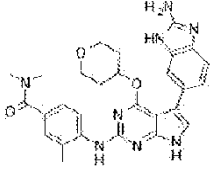
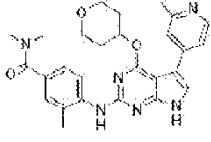
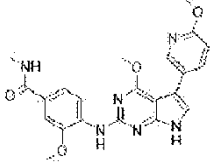
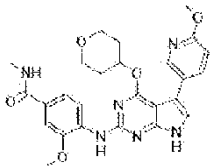
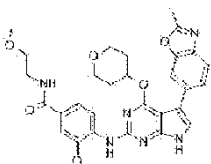
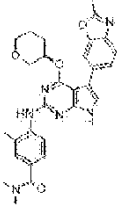
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
86		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil(morfolino)metanona	552,9	C
87		N-(1H-indazol-5-il)-4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	412,1	C
88		N-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	438,1	C
89		4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	403,1	C
90		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	529	D
91		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	527,5	C

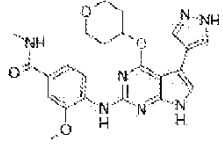
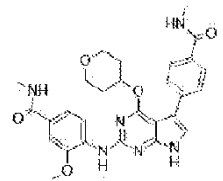
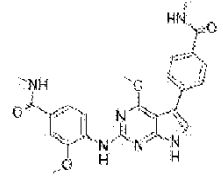
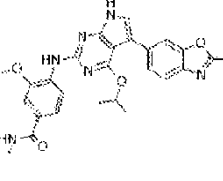
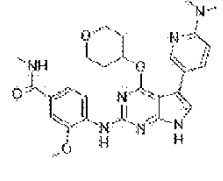
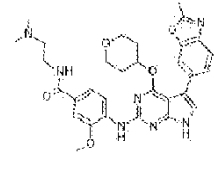
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
92		4-(4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	541,2	D
93		N,N,3-trimetil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	473,2	D
94		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	497	B
95		N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	540	B
96		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona	569,3	B
97		N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	525,9	A

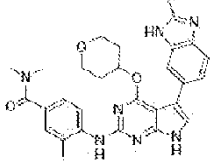
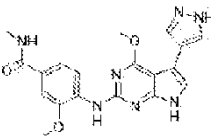
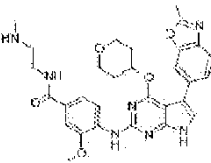
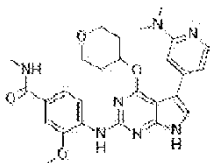
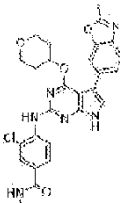
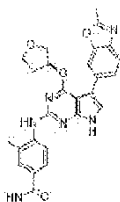
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
98		(S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	513,2	D
99		(R)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	513,2	D
100		N-(2-aminoetil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	542,2	D
101		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida	543,2	D
102		4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	519,5	C
103		4-(ciclopentiloxi)-N-(2-metoxifenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	456,2	C

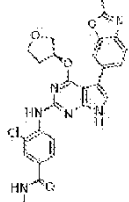
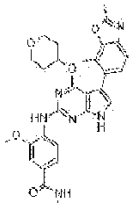
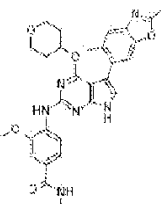
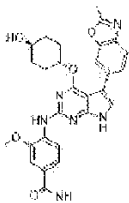
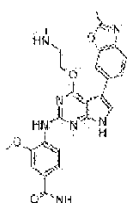
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
104		(S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	527	D
105		N,N,3-trimetil-4-(5-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	550,2	D
106		3-metoxi-N-metil-4-(5-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	552,2	D
107		N,N,3-trimetil-4-(5-(pirimidin-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	474	C
108 *		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	527,8	B
109		4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	517,3	D

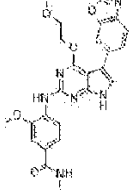
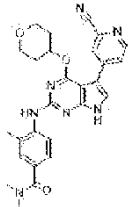
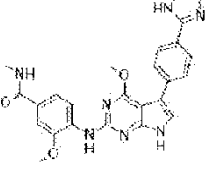
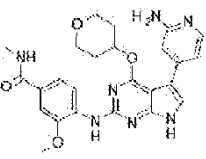
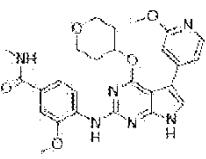
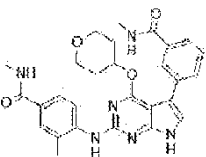
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
110		4-(5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	513,2	D
111		4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	464,2	A
112		N,N,3-trimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	476,2	D
113		N,N,3-trimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	476,2	B
114		3-metoxi-N-metil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	475,5	D
115		N,N,3-trimetil-4-(5-(oxazol-2-yl)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	463,2	B

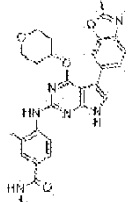
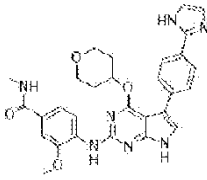
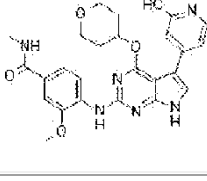
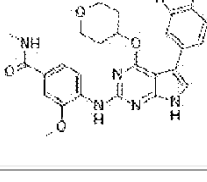
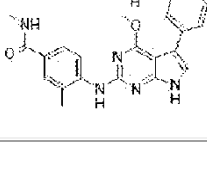
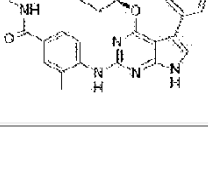
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
116		4-(5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	527,2	D
117		N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	487,2	D
118		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	435,2	C
119		3-metoxi-4-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	505,2	D
120		3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	573,2	D
121		(R)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxy)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	527	

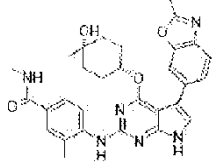
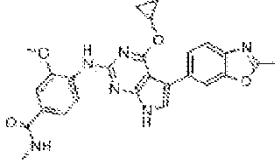
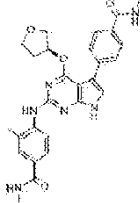
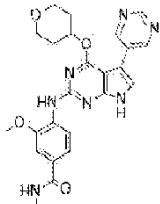
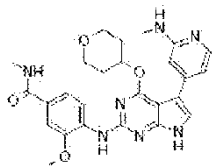
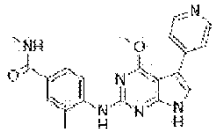
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
22		4-(5-(1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	464,1	D
123		3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)benzamida	531,3	D
124		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	461,2	C
125		4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	487	D
126		4-(5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	518,2	B
127		N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)benzamida	586,2	D

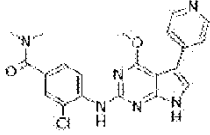
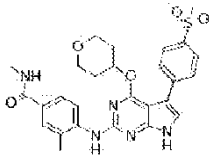
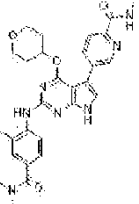
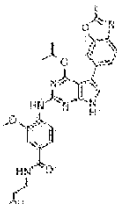
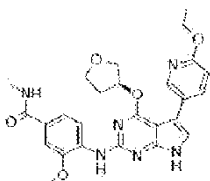
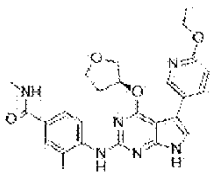
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
128		N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	526,2	D
129		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	394,1	C
130		3-metoxi-N-(2-(metilamino)etil)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	572,3	C
131		4-(5-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	518,2	D
132		3-cloro-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	532,8	B
133		(S)-N,3-dimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	499,6	D

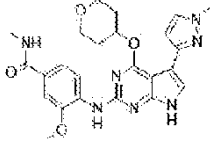
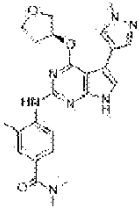
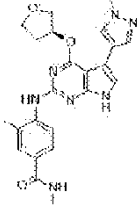
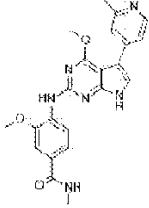
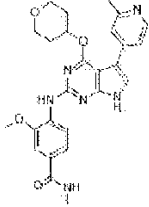
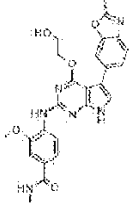
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
134		(S)-3-cloro-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	519,5	D
135		4-(5-(2,7-dimetilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	542,9	A
136		4-(5-(2,5-dimetilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	542,9	A
137		4-(4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	543,2	D
138		3-metoxi-N-metil-4-(4-(2-(metilamino)etoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	502,2	A

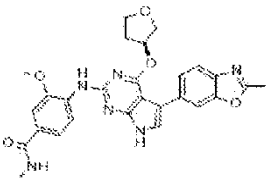
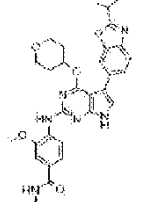
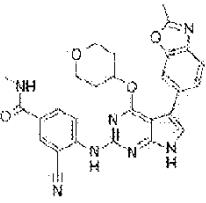
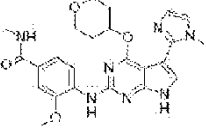
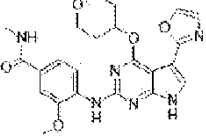
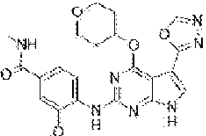
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
139		3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	503,2	D
140		4-(5-(2-cianopiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	497,9	C
141		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	470,1	C
142		4-(5-(2-aminopiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	490,2	D
143		3-metoxi-4-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	505,3	D
144		N,3-dimetil-4-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	515,2	A

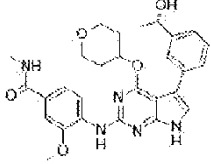
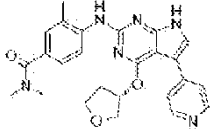
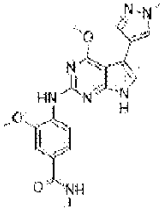
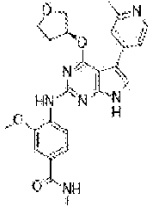
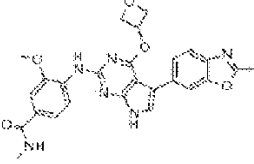
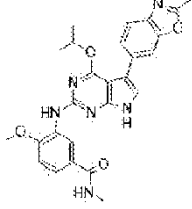
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
145		N,3-dimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)benzamida	512,9	B
146		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	540,2	D
147		4-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	491,1	C
148		4-(5-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	542,2	D
149		4-(4-metoxi-5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	445,2	A
150		4-(4-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	541,2	D

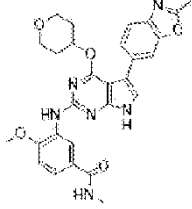
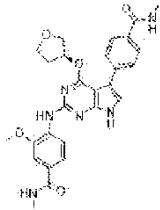
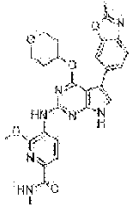
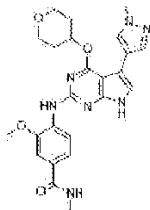
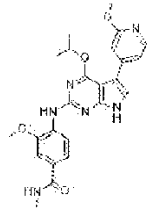
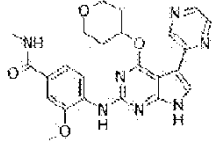
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
151		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	541,2	D
152		4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	485	D
153		(S)-N,3-dimetil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	500,9	D
154		3-metoxi-N-metil-4-(5-(pirimidin-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	476,6	C
155		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	504,2	D
156		4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	389,2	C

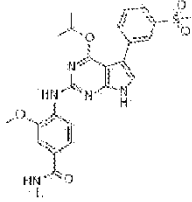
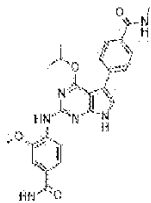
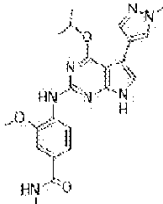
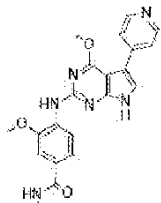
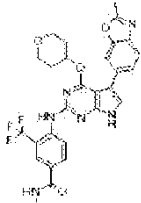
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
157		3-cloro-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	423,1	C
158		N,3-dimetil-4-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	536,1	B
159		5-(2-(4-(dimetilcarbamoil)-2-metilfenilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida	530	D
160		N-(2-hidroxietil)-4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	516,9	D
161		(S)-4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	505,2	C
162		(S)-4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida	489,2	C

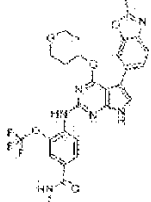
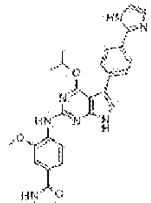
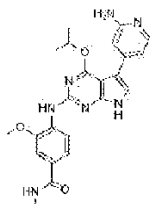
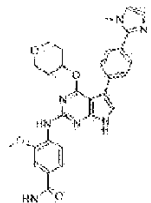
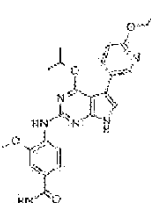
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
163		3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	478,1	D
164		(S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	462,0 5	D
165		(S)-N,3-dimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	448,0 5	D
166		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	419,0 5	D
167		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	489,1	D
168		4-(4-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	488,9	D

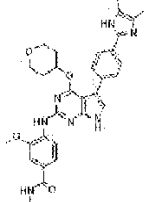
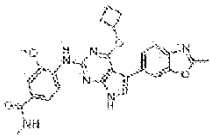
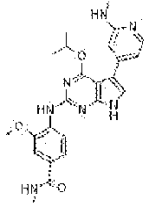
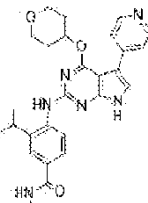
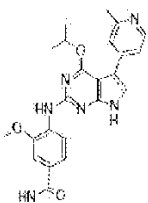
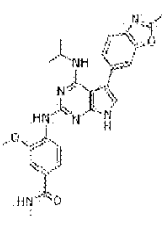
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
169		(S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	515	D
170		4-(5-(2-isopropilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	557,6	C
171		3-ciano-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	524,2	D
172		3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	478,1	A
173		3-metoxi-N-metil-4-(5-(oxazol-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	465,1	B
174		4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	466,2	B

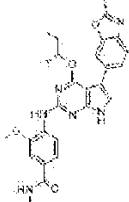
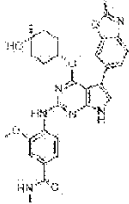
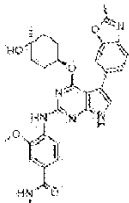
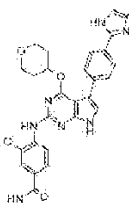
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
175		(S)-4-(5-(3-(1-hidroxietil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	518,2	C
176		(S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	549,1	C
177		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	408,0 5	C
178		(S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	475,1	D
179		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(oxetan-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	500,9	D
180		3-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-N-metilbenzamida	487,2	C

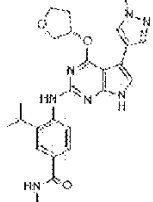
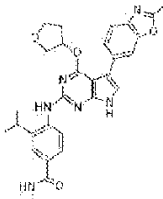
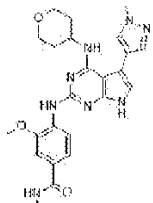
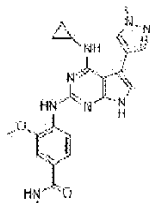
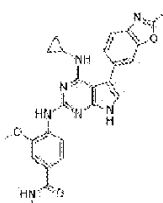
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
181		4-metoxi-N-metil-3-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	529,2	C
182		(S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	517,2	D
183		6-metoxi-N-metil-5-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)picolinamida	530,6	C
184		3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	478,0 5	D
185		4-(4-isopropoxi-5-(2-metoxipiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	463,2	D
186		3-metoxi-N-metil-4-(5-(pirazin-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	476,1	C

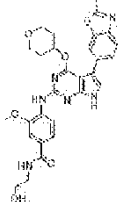
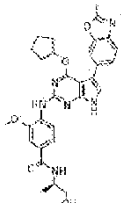
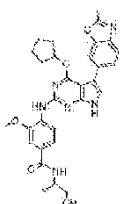
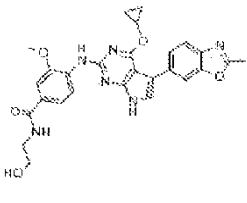
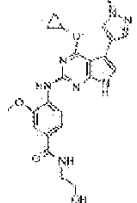
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
187		4-(4-isopropoxi-5-(3-(metilsulfonyl)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	510,2	C
188		4-(4-isopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	489,2	D
189		4-(4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	436,2	D
190		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	405,1	D
191		N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometil)benzamida	566,7	D

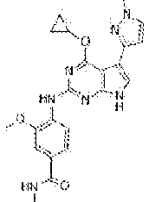
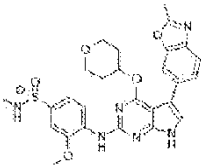
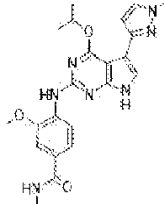
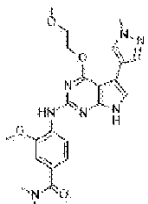
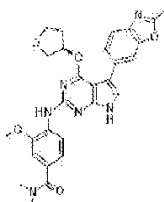
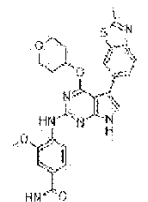
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
192		N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)benzamida	582,7	C
193		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	498,2	D
194		4-(5-(2-aminopiridin-4-il)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	448,2	D
195		3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	554,3	A
196		4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	477,2	C

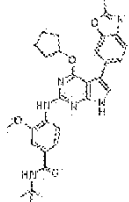
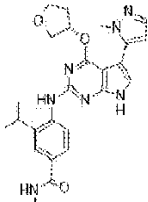
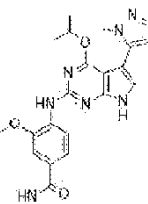
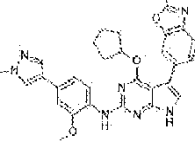
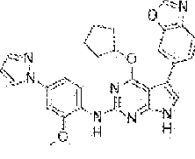
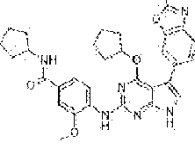
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
197		4-(5-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	568,3	C
198		4-(4-ciclobutoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	499,5	D
199		4-(4-isopropoxi-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	462,2	D
200		3-isopropil-N-metil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-2-ilamino)benzamida	487,2	C
201		4-(4-isopropoxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	447,2	D
202 *		4-(4-(isopropilamino)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	486,2	D

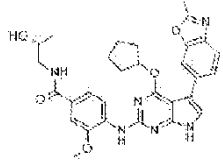
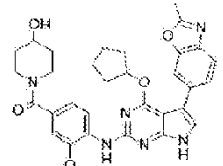
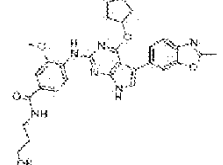
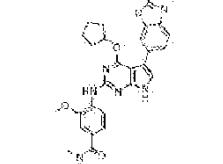
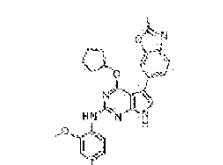
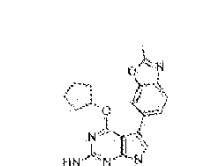
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
203		(R)-4-(4-sec-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	500,9	C
204		(S)-4-(4-sec-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	500,9	C
205		4-(4-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	557,2	D
206		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	557,3	D
207		3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	554,2	D

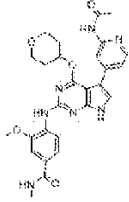
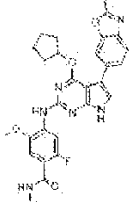
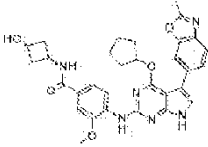
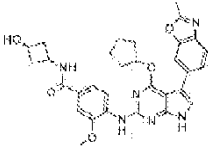
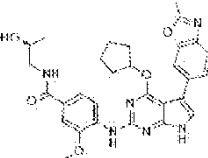
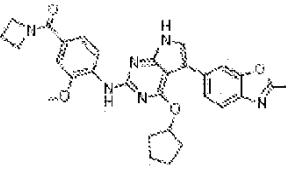
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
208		(S)-3-isopropil-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	476,2	C
209		(S)-3-isopropil-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	527,3	A
210 *		3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	77,2	
211 *		4-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	433,2	C
212 *		4-(4-(ciclopropilamino)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	484,2	C

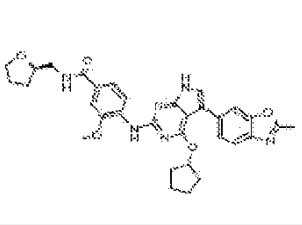
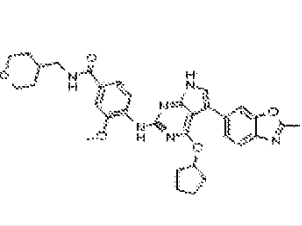
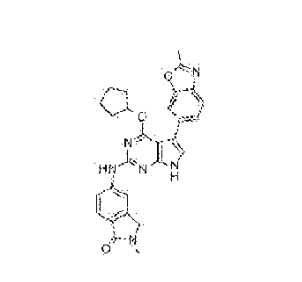
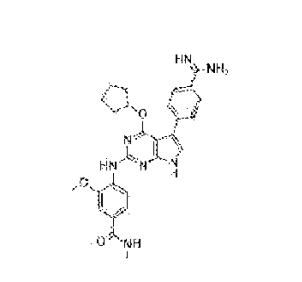
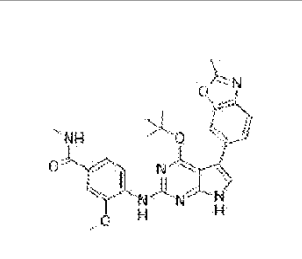
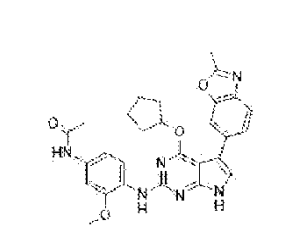
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
213		N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	558,9	D
214		(R)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibenzamida	557,6	D
215		(S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibenzamida	557,6	D
216		4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida	515	D
217		4-(4-ciclopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida	464	C

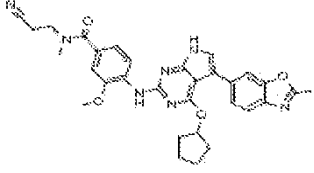
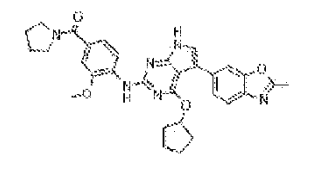
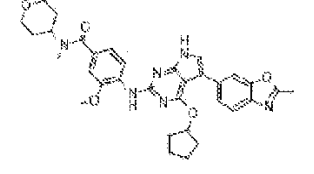
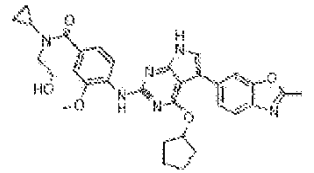
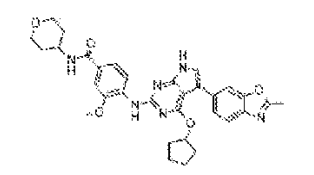
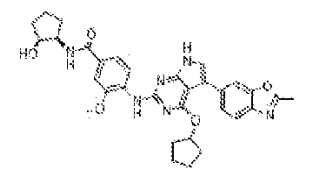
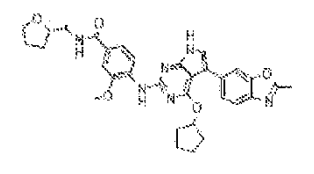
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
218		4-(4-ciclopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	434	A
219		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)benzenosulfonamida	565,2	C
220		4-(4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	436,2	A
221		3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	466,3	D
222		(R)-3-metoxi-N,N-dimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)benzamida	529,3	D
223		3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)benzamida	545,5	D

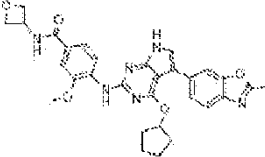
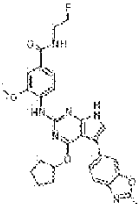
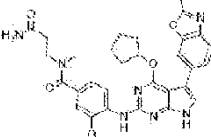
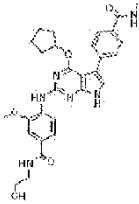
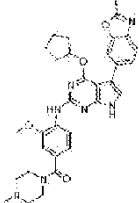
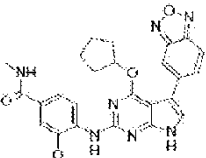
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
224		N-terc-butil-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	555,3	C
225		(S)-3-isopropil-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	476,3	A
226		4-(4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	436,2	A
227		4-(ciclopentiloxi)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamina	536,3	C
228		4-(ciclopentiloxi)-N-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamina	522,2	C
229		N-ciclopentil-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	567,3	B

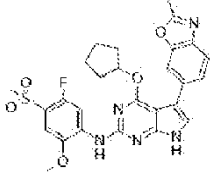
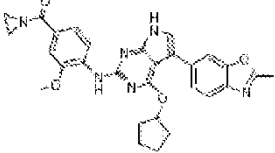
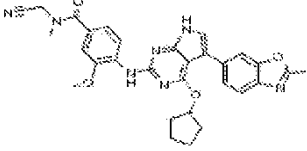
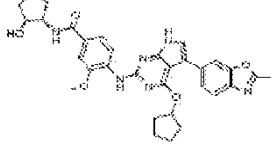
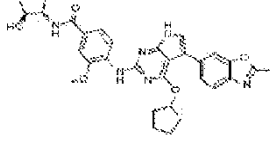
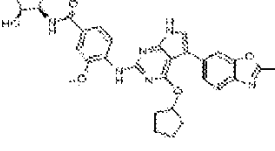
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
230		(R)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)-3-metoxibenzamida	557,3	C
231		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona	583,3	D
232		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-3-metoxibenzamida	557,3	D
233		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxi-N-metilbenzamida	557,5	D
234		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida	571,6	C
235		5-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	481	D

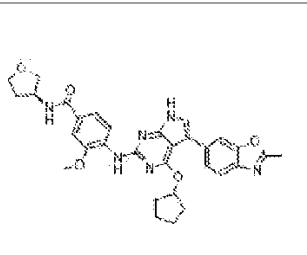
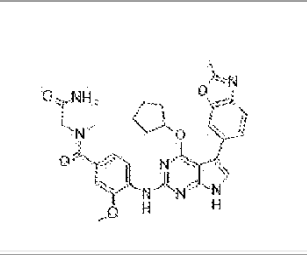
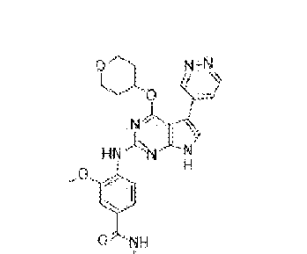
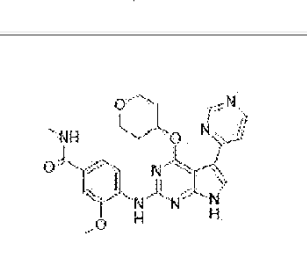
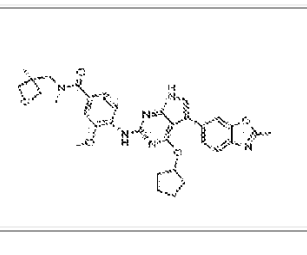
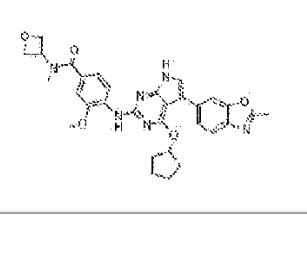
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
236		4-(5-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	532	D
237		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida	530,9	C
238		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metoxibenzamida	569,3	D
239		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metoxibenzamida	569,3	D
240		(S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida	557,3	C
241		azetidin-1-il(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanona	539,3	D

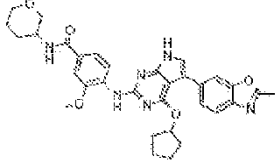
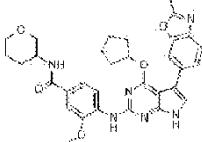
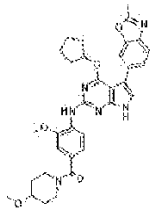
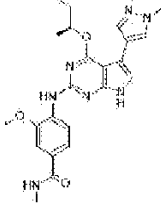
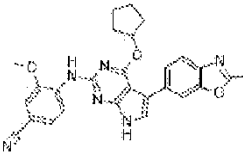
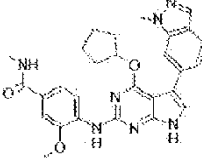
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
242		(R)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzamida	583,3	C
243		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida	597,4	C
244		5-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona	495,5	D
245		4-(5-(4-carbamimidofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	500	A
246		4-(4-terc-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	501,3	D
247		N-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxifenil)acetamida	513,3	C

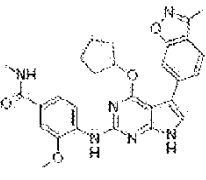
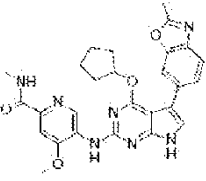
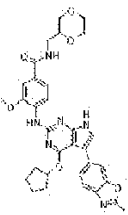
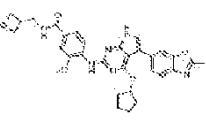
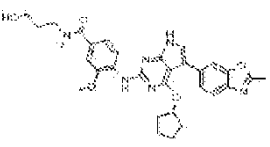
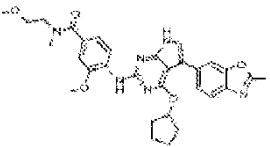
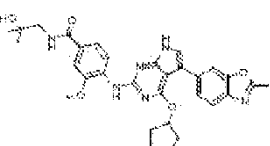
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
248		N-(2-cianoetil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	566,3	D
249		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(pirrolidin-1-il)metanona	553,3	C
250		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida	597,4	C
251		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida	583,3	C
252		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida	583,3	C
253		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida	583,3	C
254		(S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzamida	583,3	C

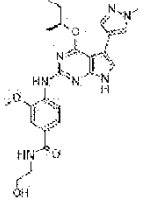
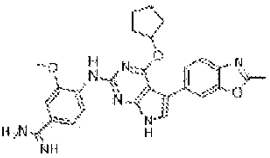
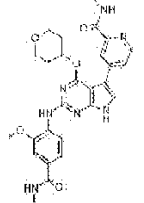
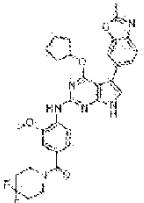
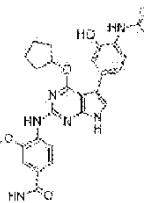
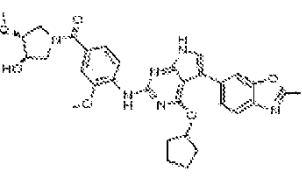
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
255		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	555,3	C
256		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida	545,3	C
257		N-(3-amino-3-oxopropil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	584,3	D
258		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida	545	D
259		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	582	D
260		4-(5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	500,2	A

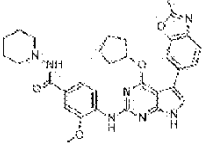
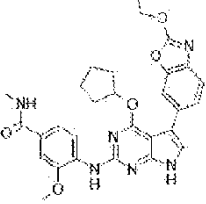
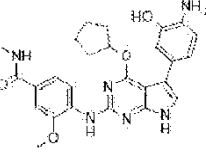
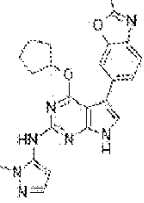
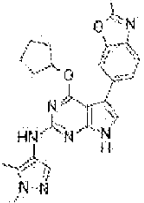
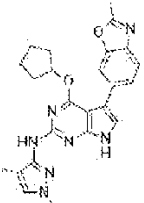
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
261		4-(ciclopentiloxi)-N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina	552,2	C
262		aziridin-1-il(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanona	525,3	C
263		N-(cianometil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	552,2	D
264		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida	583,3	C
265		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida	583,3	C
266		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida	583,3	C

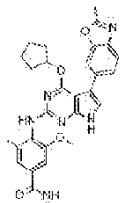
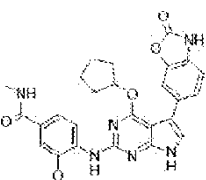
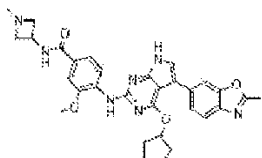
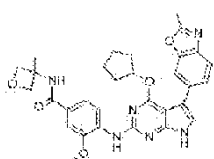
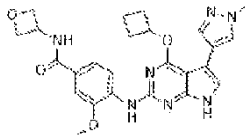
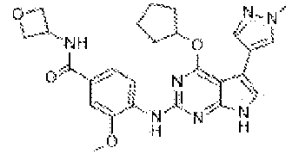
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
267		(S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida	569,3	C
268		N-(2-amino-2-oxoetil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	570,3	D
269		3-metoxi-N-metil-4-(5-(piridazin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	476	B
270		3-metoxi-N-metil-4-(5-(pirimidin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	476,2	C
271		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzamida	597,4	D
272		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)benzamida	569,3	D

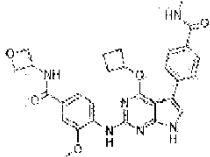
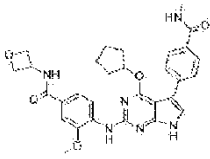
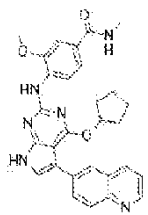
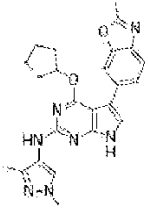
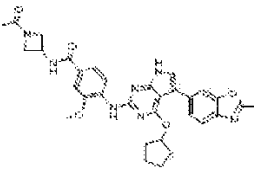
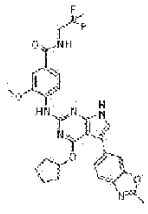
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
273		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida	583,3	D
274		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida	583,4	D
275		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona	597,5	D
276		(S)-4-(4-sec-butoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	450	D
277		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzonitrilo	481	C
278		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	512,3	B

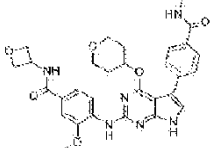
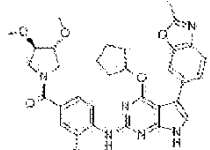
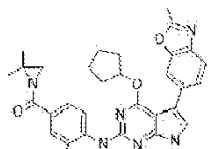
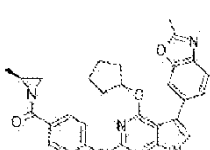
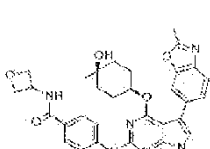
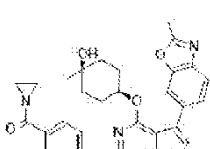
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
279		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	513,3	D
280		5-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-N-metilpicolinamida	514,3	D
281		N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	599,3	C
282		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-ilmetil)benzamida	569,3	C
283		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-N-metilbenzamida	571,3	D
284		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida	571,3	D
285		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida	571,3	C

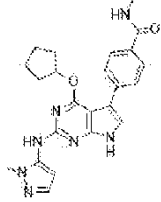
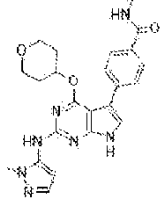
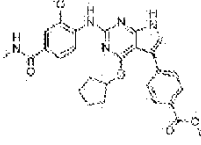
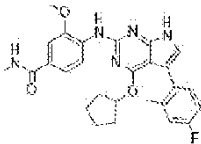
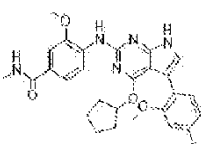
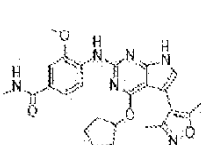
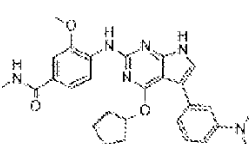
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
286		(S)-4-(4-sec-butoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida	480	C
287		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzimidamida	498	A
288		4-(2-(2-metoxi-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida	531,9	C
289		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona	602,8	C
290		4-(5-(4-acetamido-3-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	531	C
291		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)((3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metanona	599,4	D

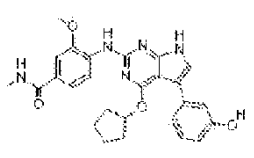
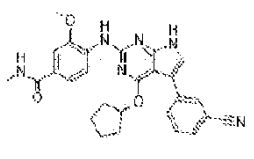
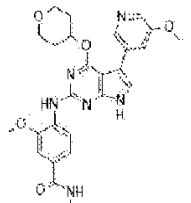
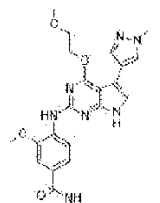
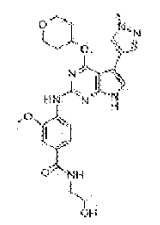
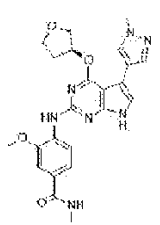
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
292		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-1-il)benzamida	582,4	C
293		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-etoxibenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	543,3	C
294		4-(5-(4-amino-3-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	489,2	C
295		4-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-amina	429,9	C
296		4-(ciclopentiloxi)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-amina	444	D
297		4-(ciclopentiloxi)-N-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-amina	444	

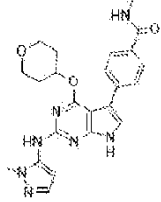
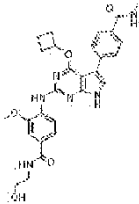
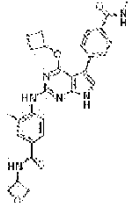
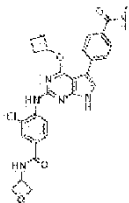
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
98		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,5-dimetilbenzamida	527,2	A
299		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	515,2	C
300		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	568,3	C
301		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3-metiloxetan-3-il)benzamida	569,3	C
302		4-(4-ciclobutoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	490,3	C
303		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	504,3	D

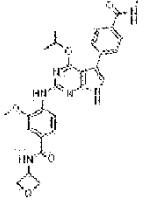
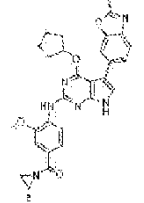
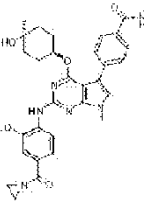
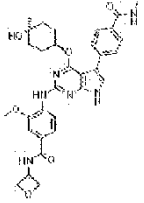
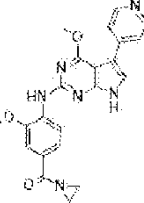
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
304		4-(4-ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	543,3	D
305		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	557,3	D
306		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(quinolin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	509,3	D
307		4-(ciclopentiloxi)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	444	D
308		N-(1-acetilazetidín-3-il)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida	596,3	C
309		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluoropropil)-3-metoxibenzamida	577,3	C

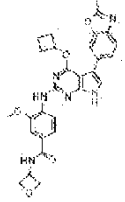
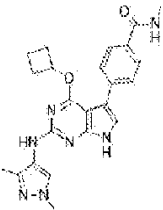
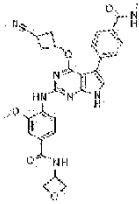
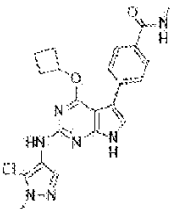
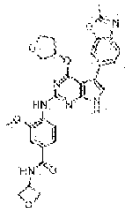
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
310		3-metoxi-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	573,3	D
311		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)((3R,4R)-3,4-dimetoxipirrolidin-1-il)metanona	613,4	D
312		(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2,2-dimetilaziridin-1-il)metanona	553,3	B
313		(S)-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona	539,3	B
314		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	599,3	D
315		aziridin-1-il(4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanona	569,3	D

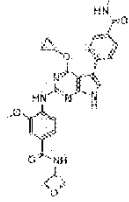
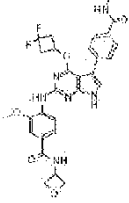
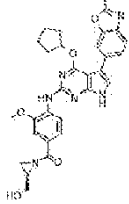
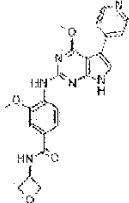
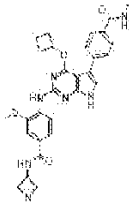
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
316		4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida	432	D
317		N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzamida	447,9	B
*318		4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(2-metoxi-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo	516,2	A
*319		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	490,2	A
*320		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2,4-dimetoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	518,4	A
*321		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	477,4	A
322		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(dimetilamino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	501,4	B

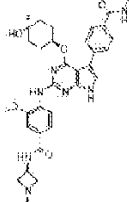
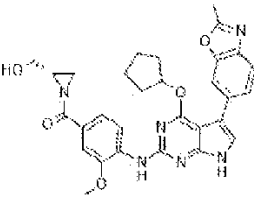
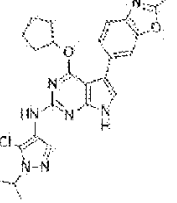
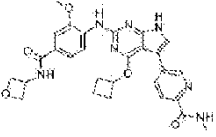
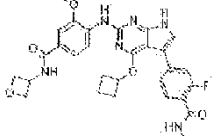
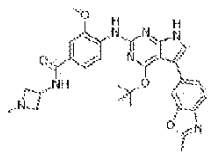
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
323		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-hidroxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	474,2	D
324		4-(5-(3-cianofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	483,2	A
325		3-metoxi-4-(5-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	504,9 5	C
326		3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	451,9 5	D
327		N-(2-hidroxiethyl)-3-metoxi-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	508,1	C
328		(S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	464,1	D

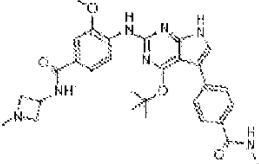
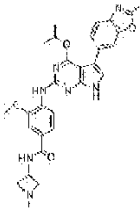
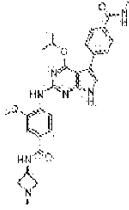
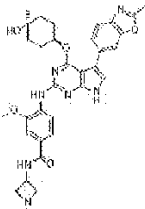
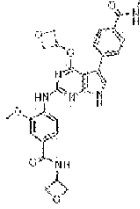
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
329		N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)benzamida	448,3	B
330		4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida	531,3	C
331		4-(4-(ciclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida	531,3	C
332		4-(4-(ciclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-N-(oxetan-3-il)benzamida	527,4	D
333		3-cloro-4-(4-(ciclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	547,2	D

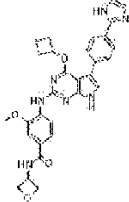
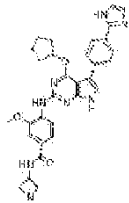
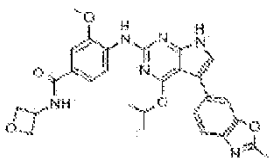
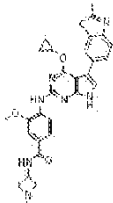
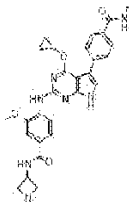
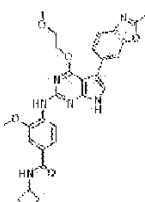
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
334		4-(4-isopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	531	D
335		(R)-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona	539,3	B
336		4-(2-(4-(aziridina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida	571,3	D
337		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	601,4	D
338		aziridin-1-il(3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona	417,2	B

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
339		4-(4-ciclobutoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	541,3	C
340		4-(4-ciclobutoxi-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida	432,5	D
341		4-(4-(3-cianociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	567,9	D
342		4-(2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-ciclobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida	52,2	
43		(S)-3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	557,1	D

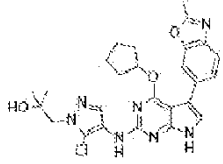
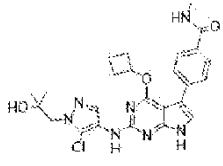
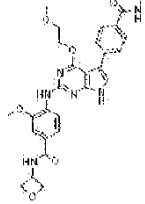
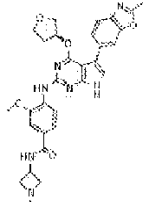
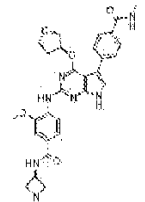
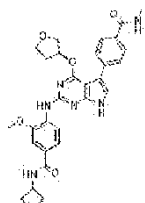
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
344		4-(4-ciclopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	529,1	C
345		4-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	579	D
346		(R)-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona	555,3	C
347		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	447,2	C
348		4-(4-ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	556,3	C

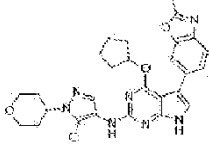
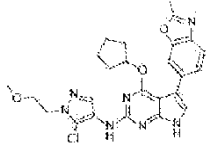
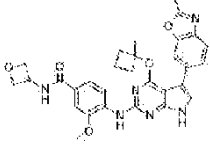
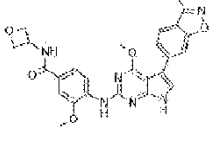
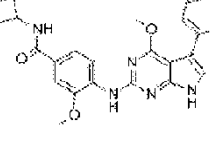
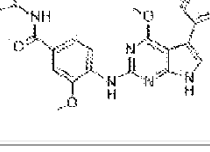
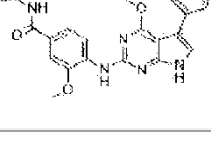
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
349		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida	614,4	C
350		(S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil-(2-(hidroximetil)aziridin-1-il)metanona	555,3	C
351		N-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-amina	492,2	C
352		5-(4-ciclobutoxi-2-(2-metoxi-4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenilamino)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida	544,3	A
353		4-(4-ciclobutoxi-2-(2-metoxi-4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenilamino)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida	561,3	A
354		4-(4-terc-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida	556,3	D

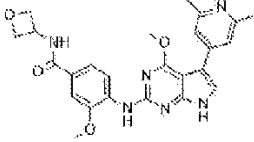
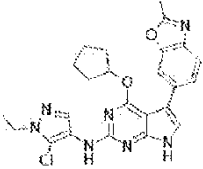
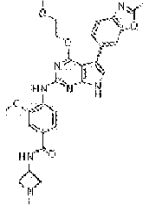
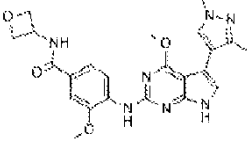
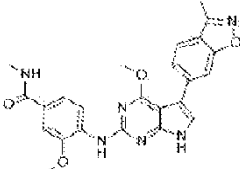
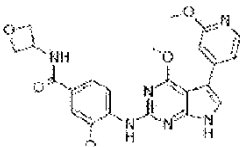
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
355		4-(4-terc-butoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida	558,4	D
356		4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida	542,3	D
357		4-(4-isopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida	544,3	D
358		4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida	612,4	C
359		3-metoxi-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(oxetan-3-iloxi)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	545,3	C

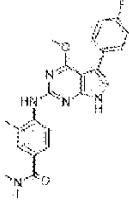
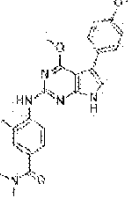
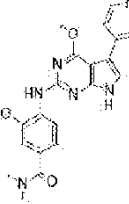
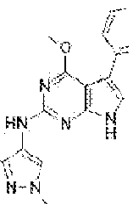
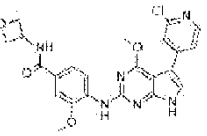
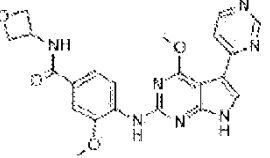
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
360		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-yl)fenil)-4-ciclobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	552,3	D
361		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-yl)fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	579,4	C
362		4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	529,3	C
363		4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	540,3	D
364		4-(4-ciclopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	542,3	C
365		3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	545,3	D

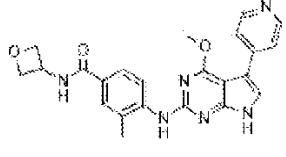
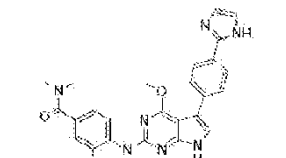
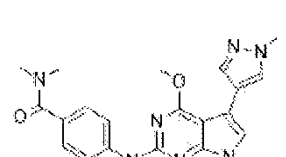
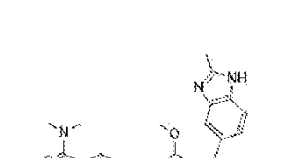
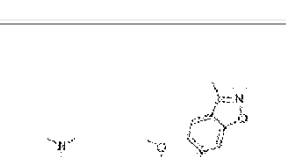
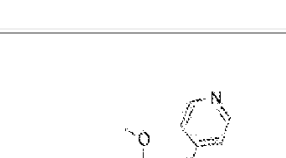
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
366		3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-2-ilamino)benzamida	586,4	C
367		3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-2-ilamino)benzamida	584,4	C
368		3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	571,3	D
369		4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	527,3	C
370		4-(4-terc-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	543,3	D

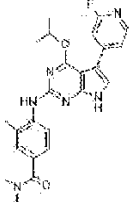
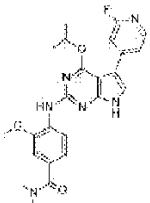
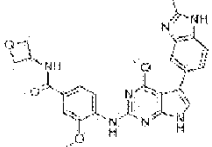
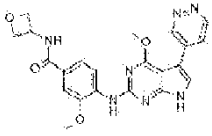
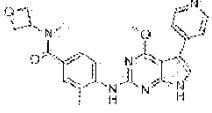
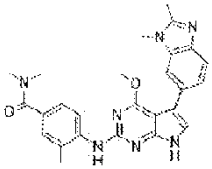
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
371		1-(5-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	522,3	D
372		4-(2-(5-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-ciclobutoxi-7H-pirrol-2-il)-N-metilbenzamida	510,3	D
373		3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	547,3	C
374		(S)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	570,3	D
375		(S)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)benzamida	572,3	B
376		(S)-3-metoxi-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	559,3	D

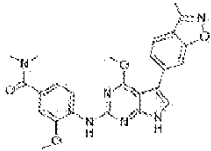
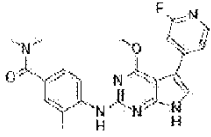
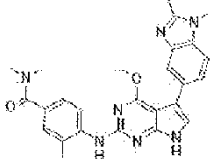
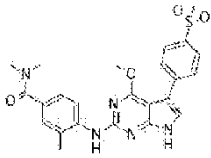
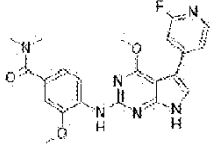
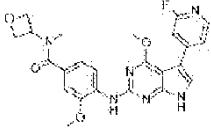
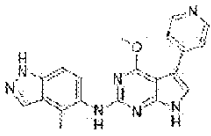
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
377		N-(5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	534,3	D
378		N-(5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	508,2	D
379		3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilciclobutoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	555,3	D
380		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	501,2	C
381		4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	465,2	C
382		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	450,2	C
383		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	461,2	D

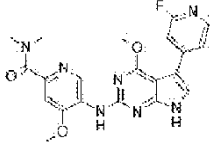
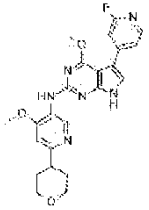
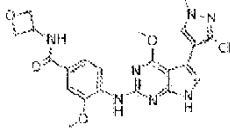
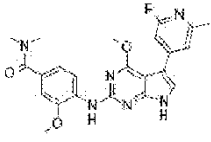
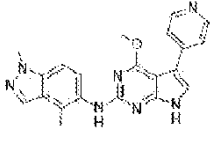
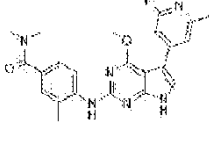
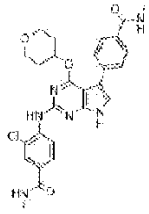
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
384		4-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	475,2	D
385		N-(5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina	478,2	C
386		3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida	558,3	A
387		4-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	464,3	A
388		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	457,2	C
389		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(2-metoxipiridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	477,3	D

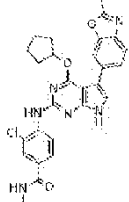
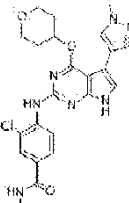
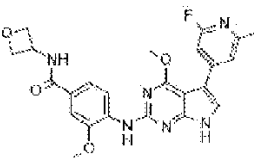
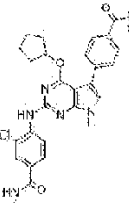
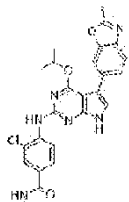
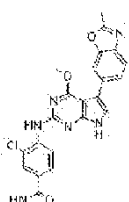
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
390		4-(5-(4-fluorofenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	420,3	A
391		4-(4-metoxi-5-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	432,2	C
392		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	419,1	D
393		N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	336,1	C
394		4-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	481,2	C
395		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(pirimidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	448,2	A

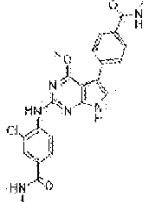
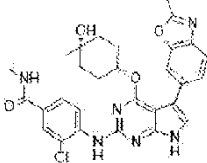
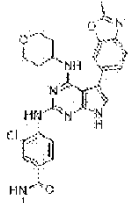
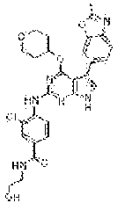
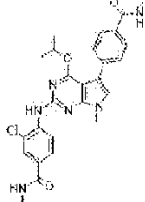
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
396		4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metil-N-(oxetan-3-il)benzamida	431,2	C
397		4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	468,3	D
398		4-(4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	406,2	B
399		4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	456,3	D
400		4-(4-metoxi-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	457,2	D
401		4-metoxi-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	322	A

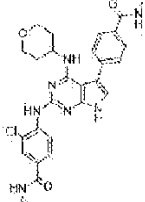
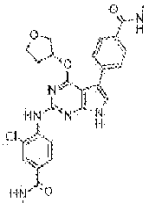
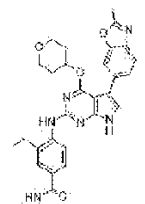
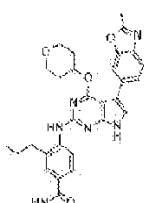
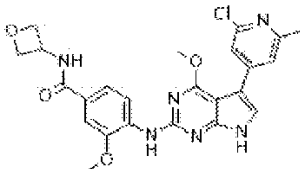
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
402		4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	449,2	D
403		4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-isopropoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	465,2	D
404		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	500,2	C
405		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(piridazin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	448,2	B
406		4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetil-N-(oxetan-3-il)benzamida	445,2	C
407		4-(5-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	470,3	C

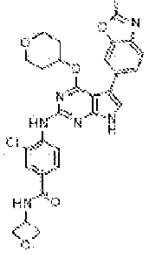
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
408		3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida	473,2	C
409		4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	421,2	B
410		4-(5-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	470,3	A
411		4-(4-metoxi-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	480,2	A
412		4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	437,2	B
413		4-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)benzamida	479,3	C
414		4-metoxi-N-(4-metil-1H-indazol-5-il)-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	372,2	A

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
415		5-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-N,N-dimetilpicolinamida	438,2	B
416		5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-N-(4-metoxi-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	451,2	A
417		4-(5-(3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	484,2	A
418		4-(5-(2-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida	451,2	D
419		N-(1,4-dimetil-H-indazol-5-il)-4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina	386,2	C
420		4-(5-(2-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida	435,3	D
421		3-cloro-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	535,2	D

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
422		3-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	517,6	D
423		3-cloro-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	482,1	D
424		4-(5-(2-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	479,2	C
425		3-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	519,2	D
426		3-cloro-4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	491,3	D
427		3-cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	463,1	D

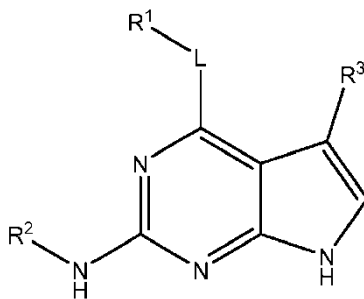
Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
428		3-cloro-4-(4-metoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	465,1	D
429		3-cloro-4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	561,3	D
430		3-cloro-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	532,2	D
431		3-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	563,1	D
432		3-cloro-4-(4-isopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida	493,2	D

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
433		3-cloro-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	534,4	D
434		(R)-3-cloro-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	521,2	D
435		3-etil-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	527,2	D
436		N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-propilobenzamida	541,2	D
* 437		4-(5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida	495,2	D

Comp. N°	Estructura	Nombre	MH ⁺ obs.	Nivel act.
* 438		3-cloro-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida	575,1	D
* ejemplo de referencia				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros e isotopólogos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

R² es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10 R³ es heterociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, y

L es O;

a condición de que el compuesto no sea

4-[[trans-3-(metilamino)ciclobutil]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina,

N-[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

15 N-metil-N-[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(3-piridinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-[trans-3-[[2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-N-metil-2-Propenamida,

20 N-metil-N-[trans-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-metil-N-[trans-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

N-metil-N-[trans-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida,

25 N-[cis-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(3-piridinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]-2-Propenamida o 1-[(3R,4R)-3-metoxi-4-[[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(2-piridinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-1-pirrolidinil]-2-Propen-1-ona.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente

30 en donde R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo o 2,2-dimetilpropilo sustituidos o no sustituidos, u opcionalmente

en donde R¹ es metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo o 2,2-dimetilpropilo sustituidos o no sustituidos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el alquilo está sustituido con uno o más -OR o -NR₂, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, opcionalmente

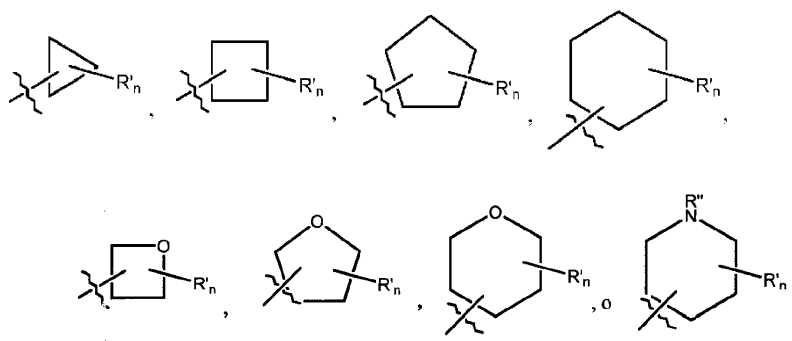
35 en donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo sustituidos o no sustituidos.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el cicloalquilo está sustituido con uno o más -CN, halógeno, -OR o un alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, opcionalmente

en donde R¹ es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo sustituidos o no sustituidos.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,



10 en donde

cada R' es independientemente -CN, halógeno, -OR o alquilo C₁₋₃;

R'' es -H o alquilo C₁₋₃;

cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido; y

n es 0-2.

15 8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es fenilo sustituido, opcionalmente

en donde R² es fenilo, sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, halógeno, -CN, -OR⁵, -C(=O)NR⁵, -C(=O)(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=O)(alquilheterociclilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)R⁵, -SO₂NR⁵, o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde cada R⁵ es independientemente -H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, u opcionalmente

25 en donde R² es fenilo, sustituido con uno o más -(alquilo C₁₋₃), -(alquilo C₁₋₃)NR₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NR₂, -C(=O)NR(cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂OR, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂NR₂, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₂CR₂(CH₂)₀₋₂C(=O)NR₂, -C(=O)N(cicloalquilo sustituido o no sustituido)(CH₂)₀₋₂OR, -C(=O)NR(CH₂)₀₋₃(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=O)(CH₂)₀₋₃(heterociclilo sustituido o no sustituido), -C(=NR)NR₂, -NRC(=O)R, -SO₂NR₂, -SO₂R, o heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde cada R es independientemente -H o -CH₃, o

30 en donde R² es fenilo, sustituido con uno o más -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NC(CH₃)₃, -C(=O)NHCH₂CH₂F, -C(=O)NHCH₂CHF₂, -C(=O)NHCH₂CF₃, -C(=O)NHCH₂CF₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CN, -C(=O)N(CH₃)CH₂CN, -C(=O)NHCH₂CH₂CN, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CN, -C(=O)NH-ciclobutilo, -C(=O)NH-(hidroxi-ciclobutilo), -C(=O)NH-ciclopentilo, -C(=O)NH-(hidroxi-ciclopentilo), -C(=O)NHCH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -C(=O)NHCH₂C(CH₃)₂OCH₃, -C(=O)NHC(CH₃)₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₃), -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₂CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(ciclopropilo)CH₂CH₂OH, -C(=O)NH-oxetanilo, -C(=O)N(CH₃)-oxetanilo, -C(=O)NH-(metil-oxetanilo), -C(=O)NH-azetidino, -C(=O)NH-(metilazetidino), -C(=O)NH-(1-acetiloazetidino), -C(=O)NH-pirrolidilo, -C(=O)NH-piperidilo, -C(=O)NH-tetrahidrofuranilo, -C(=O)N(CH₃)-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NH-tetrahidropiranilo, -C(=O)N(CH₃)-tetrahidropiranilo, -C(=O)NHCH₂-oxetanilo, -C(=O)N(CH₃)CH₂-oxetanilo, -C(=O)NHCH₂-(metil-oxetanilo), -C(=O)N(CH₃)CH₂-(metil-oxetanilo), -C(=O)NHCH₂-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NHCH₂-tetrahidropiranilo, -C(=O)NHCH₂-dioxanilo, -C(=O)aziridinilo, -C(=O)(metil-aziridinilo), -C(=O)(dimetil-aziridinilo), -C(=O)(hidroximetil-aziridinilo), -C(=O)azetidino, -C(=O)pirrolidinilo, -C(=O)(hidroxil-pirrolidinilo), -C(=O)(hidroxil-metoxipirrolidinilo), -C(=O)(dimetoxipirrolidinilo), -C(=O)morfolinilo, -C(=O)piperazinilo, -C(=O)(metilpiperazinilo), -

C(=O)(hidroxi-piperidilo), -C(=O)(fluoropiperidinilo), -(C=O)(metoxi-piperidilo), -C(=NH)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂CH₃, o pirazolilo sustituido o no sustituido, o

en donde R² es fenilo, sustituido con uno o más -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CF₃, -Cl, -F, -CN, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NC(CH₃)₃, -C(=O)NHCH₂CH₂F, -C(=O)NHCH₂CF₂CH₃, -C(=O)N(CH₃)CH₂CN, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CN, -C(=O)NH-(3-hidroxi-ciclobutilo), -C(=O)NH-ciclopentilo, -C(=O)NH-(2-hidroxiciclopentilo), -C(=O)NHCH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)NHCH₂CH₂CH₂O-C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH(CH₃)OH, -C(=O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -C(=O)NHCH(CH₃)CH₂OH, -C(=O)NHC(CH₃)₂CH₂OH, -C(=O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(=O)NHCH₂CH₂NH(CH₃), -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)CH₂CH₂C(=O)NH₂, -C(=O)N(ciclopropilo)CH₂CH₂OH, -C(=O)NH-oxetaniolo, -C(=O)N(CH₃)-oxetaniolo, -C(=O)NH-(3-metil-oxetaniolo), -C(=O)NH-(1-metilazetidiniolo), -C(=O)NH-(1-acetiloazetidiniolo), -C(=O)NH-piperidilo, -C(=O)NH-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NH-tetrahidropiraniolo, -C(=O)N(CH₃)-tetrahidropiraniolo, -C(=O)NHCH₂-oxetaniolo, -C(=O)N(CH₃)CH₂-(3-metil-oxetaniolo), -C(=O)NHCH₂-tetrahidrofuranilo, -C(=O)NHCH₂-tetrahidropiraniolo, -C(=O)NHCH₂-dioxaniolo, -C(=O)aziridinilo, -C(=O)(2-metil-aziridinilo), -C(=O)(2,2-dimetil-aziridinilo), -C(=O)(2-hidroximetil)aziridinilo, -C(=O)azetidiniolo, -C(=O)pirrolidinilo, -C(=O)(3-hidroxi-4-metoxipirrolidinilo), -C(=O)(3,4-dimetoxipirrolidinilo), -C(=O)morfolinilo, -C(=O)piperazinilo, -C(=O)(4-metilpiperazinilo), -C(=O)(4-hidroxi-piperidilo), -C(=O)(4,4-difluoropiperidinilo), -C(=O)(4-metoxi-piperidilo), -C(=NH)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂CH₃, o pirazolilo sustituido o no sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es pirazolilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, indazolilo sustituido o no sustituido o isoindolinona sustituida o no sustituida, opcionalmente

en donde R² está sustituido con uno o más halógeno, alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, -OR, -C(=O)NR₂, o heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido; o

en donde R³ es heterociclilo sustituido o no sustituido, opcionalmente

25 en donde el heterociclilo es pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazoloniolo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo o quinolilo sustituidos o no sustituidos, u opcionalmente

30 en donde el heterociclilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, halógeno, -OR, -CN, -NR₂, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, o triazolilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, u opcionalmente

en donde el heterociclilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -CH₃, -CH(CH₃)₂, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH(CH₃), -NHC(=O)CH₃, o triazolilo sustituido o no sustituido; o

en donde R³ es arilo sustituido o no sustituido; o

35 en donde R³ es fenilo sustituido o no sustituido, opcionalmente

en donde el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, halógeno, -CN, -OR, -NR₂, -NRSO₂R', -NR(C=O)NR₂, -NR(C=O)R', -COOR, -(C=O)NR₂, -C(=N)NR₂, -SO₂R' o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde cada R es independientemente -H o alquilo(C₁₋₄) sustituido o no sustituido, y R' es alquilo C₁₋₃, u opcionalmente

40 en donde el fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CN, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -NH(C=O)NH₂, -NH(C=O)CH₃, -COOCH₃, -C(=O)NHCH₃, -C(=NH)NH₂, -SO₂CH₃, triazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, o imidazolilo sustituido o no sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto seleccionado de:

45 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

4-(5-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;

4-(2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;

50 4-(2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenilamino)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;

- 4-(5-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(2-(3-(1H-pirazol-4-il)fenilamino)-4-(ciclohexiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-etil-N-metilbenzamida;
 5 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-isopropil-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 3-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida;
 10 4-(5-(4-hidroxifenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-hidroxifenil)-4-(neopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(6-metil-1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;
 15 4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(4-metil-1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(hidroximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-indazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(hidroximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 20 4-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 3-cloro-4-(5-(4-hidroxifenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida;
 25 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilsulfonamido)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 3-cloro-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-aminofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 30 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-ureidofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxi-3-metilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 35 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
 4-(4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(4-hidroxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)feniloamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;
- 5 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(5-hidroxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(2-(4-(aminometil)-2-metoxifeniloamino)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenol;
 4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 10 4-(5-(3-acetamidofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(metilsulfonamido)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(metilcarbamoilo)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 15 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilsulfonilo)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-acetamidofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-(metilsulfonilo)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(3-aminofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 20 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 (4-(5-(4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-clorofenil)(morfolino)-metanona;
 N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 25 4-(5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida;
 4-(4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(dimetilamino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(5-(4-cianofenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 30 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoilo)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 35 3-cloro-4-(4-metoxi-5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
 (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil)(morfolino)metanona;

- N-(1H-indazol-5-il)-4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- N-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- 4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
- 5 3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida;
- 4-(4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
- 10 N,N,3-trimetil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
- N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 15 (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona;
- N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- (S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 20 (R)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- N-(2-aminoetil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;
- 25 4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(ciclopentiloxi)-N-(2-metoxifenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- (S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 30 N,N,3-trimetil-4-(5-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- N,N,3-trimetil-4-(5-(pirimidin-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
- 35 4-(5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
- N,N,3-trimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 40 N,N,3-trimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- N,N,3-trimetil-4-(5-(oxazol-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

- 4-(5-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
- N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 5 3-metoxi-4-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 10 (R)-N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 15 4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 20 N,N,3-trimetil-4-(5-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-(2-(metilamino)etil)-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 25 4-(5-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-cloro-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 30 (S)-N,3-dimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- (S)-3-cloro-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(2,7-dimetilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 35 4-(5-(2,5-dimetilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(4-(2-(metilamino)etoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 40 3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(2-cianopiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetilbenzamida;
- 4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(2-aminopiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 45

- 3-metoxi-4-(5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- N,3-dimetil-4-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 5 N,3-dimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 10 4-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-metoxi-5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
- 15 4-(4-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
- 4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
- 4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- (S)-N,3-dimetil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 20 3-metoxi-N-metil-4-(5-(pirimidin-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
- 3-cloro-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
- 25 N,3-dimetil-4-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 5-(2-(4-(dimetilcarbamoil)-2-metilfeniloamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida;
- N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
- 30 (S)-4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- (S)-4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 35 (S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- (S)-N,3-dimetil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 40 4-(4-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- (S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(2-isopropilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

- 3-ciano-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 5 3-metoxi-N-metil-4-(5-(oxazol-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- (S)-4-(5-(3-(1-idroxietil)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 10 (S)-N,N,3-trimetil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- (S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(oxetan-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 3-(4-isopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-N-metilbenzamida;
- 15 4-metoxi-N-metil-3-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- (S)-3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 20 6-metoxi-N-metil-5-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)picolinamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(4-isopropoxi-5-(2-metoxipiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(pirazin-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 25 4-(4-isopropoxi-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-isopropoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-4-(4-metoxi-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-metilbenzamida;
- 30 N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)benzamida;
- 4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(2-aminopiridin-4-il)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 35 3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(5-(6-etoxipiridin-3-il)-4-isopropoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 40 4-(4-ciclobutoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-isopropoxi-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-isopropil-N-metil-4-(5-(piridin-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;

- 4-(4-isopropoxi-5-(2-metilpiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 (R)-4-(4-sec-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 (S)-4-(4-sec-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 5 4-(4-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 10 (S)-3-isopropil-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 (S)-3-isopropil-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 15 N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 (R)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibenzamida;
 (S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibenzamida;
- 20 4-(4-ciclopropoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;
 4-(4-ciclopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;
 4-(4-ciclopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 25 3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)bencenosulfonamida;
 4-(4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 3-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;
 (R)-3-metoxi-N,N-dimetil-4-(5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 30 3-metoxi-N-metil-4-(5-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 N-terc-butil-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
- 35 (S)-3-isopropil-N-metil-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 4-(4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
 4-(ciclopentiloxi)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
 4-(ciclopentiloxi)-N-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- 40 N-ciclopentil-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
 (R)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxiopropil)-3-metoxibenzamida;
- 45 (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4-hidroxiiperidin-1-il)metanona;

- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(3-idroxiopropil)-3-metoxibenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-idroxietyl)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 5 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(1-idroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida;
- 5-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona;
- 4-(5-(2-acetamidopiridin-4-il)-4-(tetraidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 10 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1s,3s)-3-idroxiciclobutil)-3-metoxibenzamida;
- 15 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1r,3r)-3-idroxiciclobutil)-3-metoxibenzamida;
- (S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-idroxiopropil)-3-metoxibenzamida;
- azetidin-1-il(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanona;
- 20 (R)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetraidrofurano-2-il)metil)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;
- 5-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona;
- 25 4-(5-(4-carbamimidooifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-tert-butoxi-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- N-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)acetamida;
- N-(2-cianoetyl)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 30 (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzamida;
- 35 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-N-(2-idroxietyl)-3-metoxibenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1R,2S)-2-idroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida;
- 40 (S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetraidrofurano-2-il)metil)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- 45 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-fluoroetyl)-3-metoxibenzamida;

- N-(3-amino-3-oxopropil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;
- 5 (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 4-(5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(ciclopentiloxi)-N-(5-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- 10 aziridin-1-il(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanona;
- N-(cianometil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 15 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida;
- 20 (S)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida;
- N-(2-amino-2-oxoetil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-metil-4-(5-(piridazin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 25 3-metoxi-N-metil-4-(5-(pirimidin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- 30 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida;
- (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4-metoxipiperidin-1-il)metanona;
- (S)-4-(4-sec-butoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 35 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzonitrilo;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 5-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-N-metilpicolinamida;
- N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
- 40 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)metil)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida;
- 5 (S)-4-(4-sec-butoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzimidamida;
- 4-(2-(2-metoxi-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilpicolinamida;
- 10 (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona;
- 4-(5-(4-acetamido-3-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)((3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metanona;
- 15 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-1-il)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-etoxibenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(5-(4-amino-3-hidroxifenil)-4-(ciclopentiloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(ciclopentiloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- 20 4-(ciclopentiloxi)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- 4-(ciclopentiloxi)-N-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,5-dimetilbenzamida;
- 25 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetid-3-il)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3-metiloxetan-3-il)benzamida;
- 30 4-(4-ciclobutoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- 4-(4-ciclobutoxi-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- 35 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(quinolin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- 4-(ciclopentiloxi)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina;
- N-(1-acetiloazetid-3-il)-4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;
- 40 4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluoropropil)-3-metoxibenzamida;
- 3-metoxi-4-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-N-(oxetan-3-il)benzamida;
- (4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)((3R,4R)-3,4-dimetoxipirrolidin-1-il)metanona;

(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2,2-dimetilaziridin-1-il)metanona;

(S)-(4-(4-(ciclopentiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(2-metilaziridin-1-il)metanona;

- 5 4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(oxetan-3-il)benzamida;

aziridin-1-il(4-(4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexiloxi)-5-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanona;

4-(4-(ciclopentiloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida;

- 10 N-metil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)benzamida;

o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 11, en donde el compuesto en una concentración de 10 μ M inhibe la proliferación celular del cáncer de mama triple negativo en al menos aproximadamente 50%.

- 15 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 11, o una sal, tautómero, estereoisómero, enantiómero o isotópologo farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 11, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en un método para el tratamiento o prevención del cáncer de mama.