(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 985**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2020 PCT/US2020/032474**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2020 WO20231990**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2020 E 20805444 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023 EP 3968999**

(54) Título: **Inhibidores de FGFR y métodos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

13.05.2019 US 201962846991 P
24.03.2020 US 202062993957 P
17.04.2020 US 202063011469 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2024

(73) Titular/es:

RELAY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
399 Binney Street, Second Floor
Cambridge, MA 02139, US

(72) Inventor/es:

TOURÉ, BAKARY-BARRY;
SCHOENHERR, HEIKE;
GIORDANETTO, FABRIZIO;
MOUSTAKAS, DEMETRI T. y
HUDSON, BRANDI M.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Inhibidores de FGFR y métodos de uso de los mismos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 62/846.991, presentada el 13 de mayo de 2019; la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 62/993.957, presentada el 24 de marzo de 2020; y la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 63/011.469, presentada el 17 de abril de 2020.

Antecedentes

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) son receptores de tirosina cinasa que consisten en un dominio de unión a ligando extracelular y un dominio de tirosina cinasa intracelular. La unión de los ligandos de FGF conduce a la dimerización del receptor y a un cambio conformacional en el dominio intracelular que da como resultado la transfosforilación intermolecular del dominio de cinasa y la cola intracelular. Los residuos fosforilados sirven como sitios de acoplamiento para proteínas adaptadoras que promueven cascadas de señalización aguas abajo, lo que conduce a comportamientos celulares que incluyen proliferación, supervivencia, diferenciación, migración y angiogénesis. La señalización desregulada de FGFR puede ocurrir a través de la amplificación o fusión del gen *FGFR*, mutaciones de sentido alterado de *FGFR*, sobreexpresión del receptor resultante de la desregulación de reguladores epigenéticos y/o transcripcionales, o regulación al alza de ligandos de FGF en el microambiente tumoral. Los FGFR se expresan en muchos tipos de células; por lo tanto, la señalización aberrante de FGFR participa en la oncogénesis, progresión tumoral y resistencia a la terapia en muchos tipos de tumores. (Para una revisión de la señalización de FGFR, véase N. Turner y R. Grose, *Nat. Rev. Cancer* 2010, 10: 116-129; y las referencias citadas en el documento).

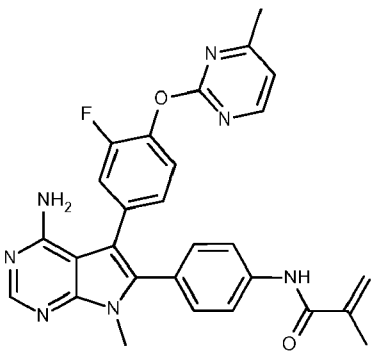
El documento EP 2 657 233 describe un compuesto de alquinilbenceno 3,5-disustituido y una sal del mismo que tienen efectos inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; una composición farmacéutica, un inhibidor de FGFR y un agente antitumoral, comprendiendo cada uno el compuesto de alquinilbenceno 3,5-disustituido o una sal del mismo como principio activo; un método para tratar un tumor; y el uso del compuesto en el tratamiento de un tumor. Los inhibidores de pan-FGFR1-3 han generado respuestas clínicas en numerosos cánceres con alteraciones de FGFR, sin embargo, la toxicidad en la diana limita la dosificación de estos inhibidores. Uno de los efectos adversos más comunes de la inhibición de pan-FGFR es la hiperfosfatemia. La regulación de la reabsorción de fosfato está mediada por FGFR3 y FGFR1. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores selectivos de FGFR que eviten FGFR1. (J. Gattineni *et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014, 306:F351-F358; X. Han *et al., PLoS One* 2016, 11:e0147845). Los cánceres que albergan fusiones del gen *FGFR2*, así como aquellos con amplificación de *FGFR2* y/o mutaciones activadoras de *FGFR2*, han demostrado respuestas a la inhibición de pan-FGFR, sin embargo, las tasas bajas y la duración de las respuestas sugieren que se limitaron por toxicidades. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos inhibidores selectivos de FGFR2 y métodos para tratar cánceres y otros trastornos con estos compuestos. (Para revisiones de inhibidores de pan-FGFR1-3 y respuestas clínicas, véase I. S. Babina y N.C. Turner, *Nat. Rev. Cancer* 2017, 17:318-332; M. Katoh, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019, 16:105-122; y las referencias citadas en los documentos).

Sumario

Todas las realizaciones en los párrafos siguientes que no estén dentro de las reivindicaciones se proporcionan como contexto/referencia. La invención es según se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de la siguiente fórmula



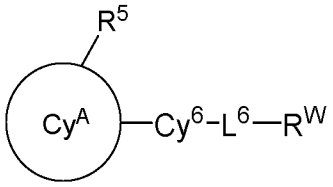
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I según se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I-1 según se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

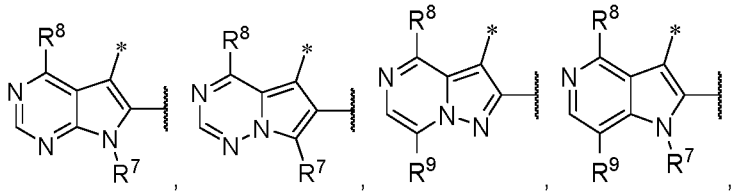
1. Descripción general de ciertas realizaciones de la invención

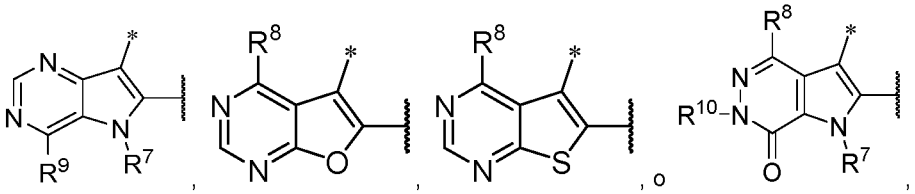
Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticas de los mismos según se reivindica, son útiles como inhibidores de FGFR2. También se describe un compuesto de la fórmula I-1:



I-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy^A es 



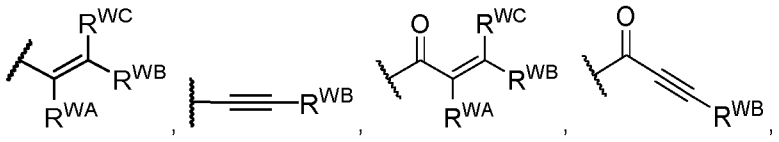
en donde representa un enlace a R^5 y representa un enlace a Cy^6;

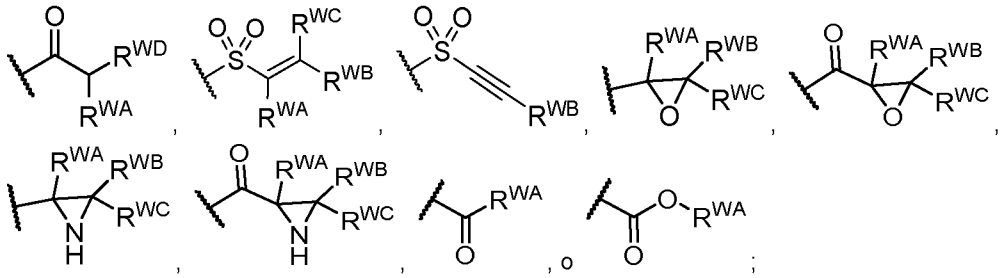
R^5 es R^{5A}-L^5-R^{5B};

R^{5A} es un radical bivalente de R^B, en donde R^{5A} está sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B};

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

Cy^6 es fenileno; un anillo carbocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; un anillo heterocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un heteroarileno de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W;

R^W es halógeno, -CN, 



cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, un caso de R^6 y un caso de R^L, un caso de R^6 y un caso de R^{WA}, o un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

R^8 es H, $-NR_2$, halógeno, -OH, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^9 es H, $-NR_2$, halógeno, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^{10} es H o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por $-CH(R^L)-$, $-C(R^L)_2-$, C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, $-N(R^L)-$, -NHC(O)-, $-N(R^L)C(O)-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(R^L)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(R^L)S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(R^L)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$; en donde cada uno de tales C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, y heteroarileno de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con un caso de R^A o C_{1-6} alifático;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con w casos de R^C;

R^{WD} es halógeno o $-OS(O)_2R$;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C; o

dos casos de R^{5C}, un caso de R^{5C} y un caso de R^{5D}, o dos casos de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con v casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

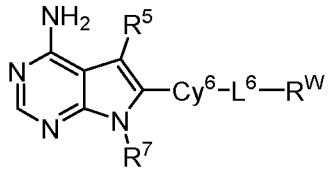
cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -$S(O)_2F$, -$OS(O)_2F$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno de m, n, p, q, r, t, u, v, y w es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

También se describe un compuesto de la fórmula I:



I

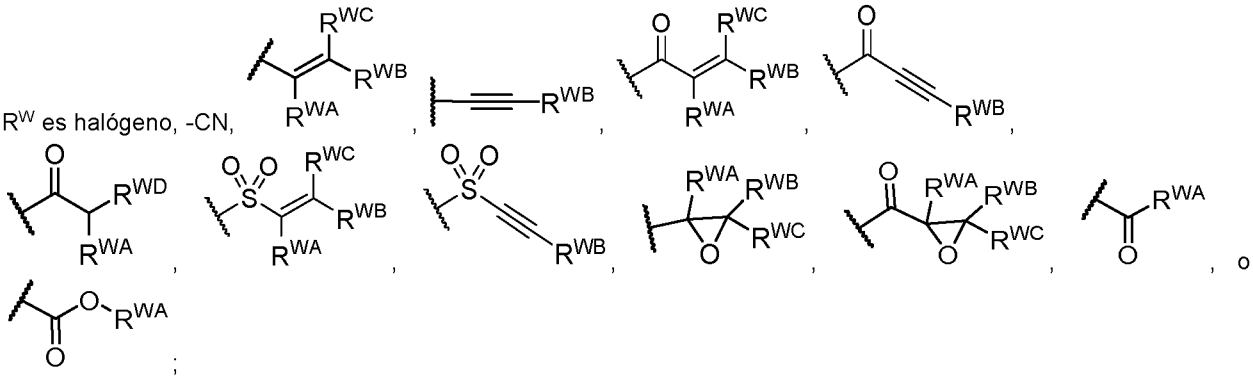
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^5 es R^{5A}-L^5-R^{5B};

R^{5A} es un radical bivalente de R^B, en donde R^{5A} está sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B};

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

Cy^6 es fenileno o un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W;

R^W es halógeno, -CN, 

;

cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada

saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -CH(R^L)-, -C(R^L)$_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -N(R^L)-, -NHC(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)N(R^L)-, -NHS(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NH-, -S(O)$_2$N(R^L)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)$_2$-;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{WD} es halógeno o -OS(O)$_2$R;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)R, -S(O)$NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)$NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)C(NR)NR_2, -N(R)S(O)$_2$$NR_2$, o -N(R)S(O)$_2$R;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)R, -S(O)$NR_2$, -S(O)$_2$F, -OS(O)$_2$F, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)C(NR)NR_2, -N(R)S(O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(O)$_2$R, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno de m, n, p, q, r, t, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

2. Compuestos y Definiciones

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos reivindicados, e ilustrados adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en el mismo. De acuerdo con la presente, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. A los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla Periódica de Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica están descritos en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001. Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas se pueden usar indistintamente para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico utilizando una estructura química y un nombre químico, y existe una ambigüedad entre la estructura y el nombre, predomina la estructura.

El término “alifático” o “grupo alifático”, tal como se usa en la presente, hace referencia a una cadena de hidrocarburos

lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente "carbociclo" o "cicloalifático"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Salvo indicación en contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunos casos, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otros casos, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otros casos, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en aún otros casos, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunos casos, "cicloalifático" (o "carbociclo") se refiere a un hidrocarburo C_3-C_6 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, sustituidos o no sustituidos, lineales o ramificados e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, tal como se usa en la presente, hace referencia a un radical hidrocarburo alifático monovalente que tiene una cadena lineal, cadena ramificada, resto monocíclico o resto policíclico o combinaciones de los mismos, en donde el radical es opcionalmente sustituido en uno o más carbonos de la cadena lineal, cadena ramificada, resto monocíclico o resto policíclico o combinaciones de los mismos con uno o más sustituyentes en cada carbono, en donde el único o más sustituyentes son independientemente alquilo C1-C10. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-4}. Los ejemplos de grupos alquilo inferiores son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butilo.

El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-4} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR + (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado," tal como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

De acuerdo con la presente, el término "cadena de hidrocarburos, lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-8} (o C_{1-6}, o C_{1-4})", hace referencia a cadenas bivalentes de alquileno, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas según lo definido en la presente.

El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $–(CH_2)_n–$, en donde n es un entero positivo, preferentemente entre 1 y 6, entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o entre 2 y 3. Una cadena de alquileno sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

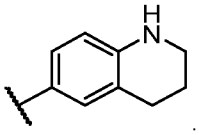
El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

El término "arilo," usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo arilo". En ciertos casos de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes.

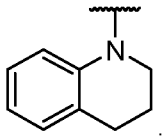
Los términos "heteroarilo" o "heteroaromático", salvo definición en contrario, se refieren a un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo uno a tres heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un sistema de anillo policíclico de 8-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos, en donde al menos un anillo en el sistema de anillo policíclico es aromático, y el punto de unión del sistema de anillo policíclico es a través de un átomo de anillo en un anillo aromático. Un anillo heteroarilo puede estar unido a radicales adyacentes a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, pirimidina, indol, etc. Por ejemplo, salvo definición en contrario, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina es un anillo heteroarilo si su punto de unión es a través del

anillo benzo, por ejemplo:



Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico", salvo definición en contrario, se refieren a un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros o policíclico de 7-14 miembros, que incluye anillos puenteados o fusionados, y cuyo sistema de anillos incluye de uno a cuatro heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Un anillo heterociclilo puede estar unido a radicales adyacentes a través de carbono o nitrógeno.

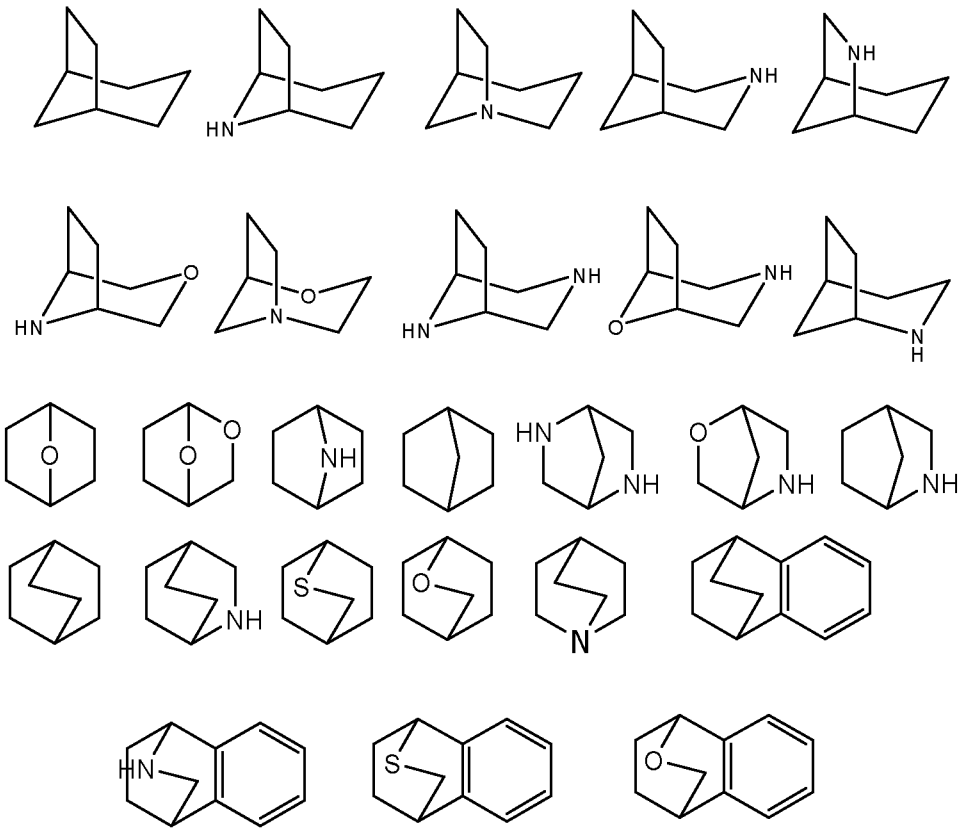
El término "parcialmente insaturado" en el contexto de anillos, salvo definición en contrario, se refiere a un anillo monocíclico, o un anillo componente dentro de un sistema de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.), en donde el anillo componente contiene al menos un grado de insaturación además de los proporcionados por el propio anillo, pero no es aromático. Los ejemplos de anillos parcialmente insaturados incluyen, entre otros, 3,4-dihidro-2H-piran, 3-pirrolina, 2-tiazolina, etc. Cuando un anillo parcialmente insaturado es parte de un sistema de anillos policíclicos, los otros anillos componentes en el sistema de anillos policíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, pero el punto de unión del sistema de anillos policíclicos está en un anillo componente parcialmente insaturado. Por ejemplo, salvo definición en contrario, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina es un anillo parcialmente insaturado si su punto de unión es a través del anillo piperidino, por ejemplo:



El término "saturado" en el contexto de anillos, salvo definición en contrario, se refiere a un anillo monocíclico de 3-10 miembros, o un sistema de anillos policíclicos de 7-14 miembros (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.), en donde el anillo monocíclico o el anillo componente que es el punto de unión para el sistema de anillo policíclico no contiene grados adicionales de insaturación además del proporcionado por el anillo mismo. Los ejemplos de anillos saturados monocíclicos incluyen, entre otros, azetidina, oxetano, ciclohexano, etc. Cuando un anillo saturado es parte de un sistema de anillos policíclicos, los otros anillos componentes en el sistema de anillo policíclico pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, pero el punto de unión del sistema de anillos policíclicos está en un anillo componente saturado. Por ejemplo, salvo definición en contrario, 2-azaspiro [3,4] oct-6-eno es un anillo saturado si su punto de unión es a través del anillo azetidino, por ejemplo:

Los términos "alquileno", "arileno", "cicloalquileno", "heteroarileno", "heterocicloalquileno", y otros términos similares con el sufijo "-ileno" tal como se usan en la presente se refieren a una versión unida bivalente del grupo que el sufijo modifica. Por ejemplo, "alquileno" es un grupo alquilo divalente que conecta los grupos a los que está unido.

De acuerdo con la presente, el término "bicíclico puenteado" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclicos, es decir carbocíclicos o heterocíclicos, saturados o parcialmente insaturados, que tiene al menos un puente. Según lo definido por IUPAC, un "puente" es una cadena de átomos no ramificada o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo del esqueleto del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos del esqueleto (excluyendo hidrógeno). En algunos casos, un grupo bicíclico puenteado tiene 7-12 miembros del anillo y 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos bicíclicos puenteados son bien conocidos en la técnica e incluyen los grupos que se exponen a continuación donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. Salvo indicación en contrario, un grupo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes según se establece para los grupos alifáticos. Adicional o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico puenteado está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de bicíclicos puenteados incluyen:



Según lo descrito en la presente, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido o no por el término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. Salvo indicación en contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando se puede sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable," tal como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertos casos, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines aquí descritos.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que puede ser sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ que puede ser sustituido con R°; –CH=CHPh, que puede ser sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridilo que puede ser sustituido con R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$; $–SC(S)SR°$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $–SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)(OR°)R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $–SiR°_3$; –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)O–$N(R°)_2$; o –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)C(O)O–$N(R°)_2$, en donde cada R° puede ser sustituido según se define a continuación y es independientemente hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros, o un anillo arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, en conjunto con su o sus átomos intervinientes, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono o bicíclico que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden sustituirse como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos ocurrencias independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, –(haloR•), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$; -O(haloR•), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, –

$(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, -C(O)$SR^•$, –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)C(O)$OR^•$, o $–SSR^•$ en donde cada $R^•$ no está sustituido o donde está precedido por "halo" se sustituye solo con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado entre $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, =NNHC(O)R^*, =NNHC(O)OR^*, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$, o $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático que puede ser sustituido según se define a continuación, o un anillo insustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles adyacentes de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, en donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático que puede ser sustituido según se define a continuación, o un anillo insustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $–R^•$, -(halo$R^•$), -OH, $–OR^•$, $–O$(halo$R^•$), –CN, –C(O)OH, –C(O)$OR^•$, $–NH_2$, $–NHR^•$, $–NR^•_2$, o $–NO_2$, en donde cada $R^•$ no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $–R^†$, $–NR^†_2$, $–C(O)R^†$, $–C(O)OR^†$, $–C(O)C(O)R^†$, $–C(O)CH_2C(O)R^†$, $-S(O)_2R^†$, $-S(O)_2NR^†_2$, $–C(S)NR^†_2$, $–C(NH)NR^†_2$, o $–N(R^†)S(O)_2R^†$; en donde cada $R^†$ es independientemente hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático que puede ser sustituido según se define a continuación,–OPh insustituido, o un anillo insustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de $R^†$, en conjunto con su o sus átomos intervinientes forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono o bicíclico que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^†$ sin independientemente halógeno, $–R^•$, -(halo$R^•$), –OH, $–OR^•$, $–O$(halo$R^•$), –CN, –C(O)OH, –C(O)$OR^•$, $–NH_2$, $–NHR^•$, $–NR^•_2$, o $-NO_2$, en donde cada $R^•$ no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "isómero" tal como se usa en la presente se refiere a un compuesto que tiene la fórmula química idéntica pero diferentes configuraciones estructurales u ópticas. El término "estereoisómero" tal como se usa en la presente se refiere e incluye moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en el posicionamiento de átomos y/o grupos funcionales en el espacio. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente (por ejemplo, aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes), incluyendo las formas enantioméricas y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta divulgación. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas de isómeros geométricos (o conformacionales), enantioméricos y diastereoméricos de los compuestos de la invención caen dentro del alcance de la invención.

El término "tautómero" tal como se usa en la presente se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Se entiende que los tautómeros abarcan tautómeros de valencia y tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos). Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace. Los tautómeros de protones incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, como las isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. A menos que se indique lo contrario, todos los tautómeros de los compuestos de la invención caen dentro del alcance de la invención.

El término "sustitución isotópica" tal como se usa en la presente se refiere a la sustitución de un átomo con su isótopo. El término "isótopo" tal como se usa en la presente se refiere a un átomo que tiene el mismo número atómico que el de los átomos dominantes en la naturaleza pero que tiene un número de masa (número de neutrones) diferente del número de masa de los átomos dominantes en la naturaleza. Se entiende que un compuesto con una sustitución isotópica se refiere a un compuesto en el que al menos un átomo contenido en el mismo está sustituido con su isótopo. Los átomos que pueden sustituirse con su isótopo incluyen, pero sin limitarse a, hidrógeno, carbono y oxígeno. Los ejemplos del isótopo de un átomo de hidrógeno incluyen ^2H (también representado como D) y ^3H. Los ejemplos del isótopo de un átomo de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los ejemplos del isótopo de un átomo de oxígeno incluyen ^{18}O. Salvo indicación en contrario, toda sustitución isotópica de los compuestos de la invención cae dentro del alcance de

la invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertos casos, por ejemplo, un resto "ojiva", R^W, de un compuesto provisto comprende uno o más átomos de deuterio.

Tal como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y que son proporcionales a un relación riesgo/beneficio razonable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en, *por ejemplo*, Berge, *et al.* (*J. Pharm. Sci.* 1977, 66(1), 1; y Gould, P.L., *Int. J. Pharmaceutics* 1986, 33, 201-217.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanfor, alcanforsulfonato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2–hidroxi–etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4}alquilo)_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables también comprenden las hemisales, en donde la relación de compuesto: ácido es respectivamente 2: 1. Los ejemplos de hemisales son aquellas sales derivadas de ácidos que comprenden dos grupos de ácido carboxílico, tales como ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido oxálico, ácido adípico y ácido cítrico. Otros ejemplos de hemisales son aquellas sales derivadas de ácidos minerales dipróticos como el ácido sulfúrico. Los ejemplos de hemisales preferidos incluyen, entre otros, hemimaleato, hemifumarato y hemisuccinato.

De acuerdo con la presente, el término "aproximadamente" se usa en la presente significa alrededor de, cerca de, o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente con el fin de modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una variación del 20 por ciento hacia arriba o hacia abajo (mayor o menor).

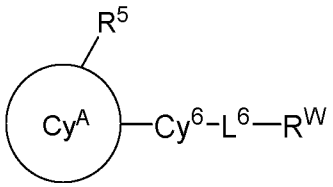
Una "cantidad efectiva", "cantidad suficiente" o "cantidad terapéuticamente efectiva" de acuerdo con la presente es una cantidad de un compuesto que es suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Como tal, la cantidad efectiva puede ser suficiente, por ejemplo, para reducir o mejorar la gravedad y/o la duración de las afecciones relacionadas con la señalización de FGFR2, o uno o más de sus síntomas, evitar el avance de afecciones o síntomas relacionados con las afecciones relacionadas con la señalización de FGFR2 , o potenciar o de otro modo mejorar el o los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Una cantidad efectiva también incluye la cantidad del compuesto que evita o atenúa sustancialmente los efectos secundarios indeseables.

De acuerdo con la presente y según se entiende en la técnica, el "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad o aflicción, un estado de enfermedad o aflicción estabilizado (es decir, que no empeora), evitar la propagación de la enfermedad o aflicción, retraso o desaceleración de la enfermedad o avance de la aflicción, mejora o paliación de la enfermedad o estado de la aflicción y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. En algunos casos, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otros casos, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

La frase "que lo necesita" hace referencia a la necesidad de alivio sintomático o asintomático de afecciones relacionadas con la actividad de señalización de FGFR2 o que pueden aliviarse por otra vía mediante los compuestos y/o composiciones de la divulgación.

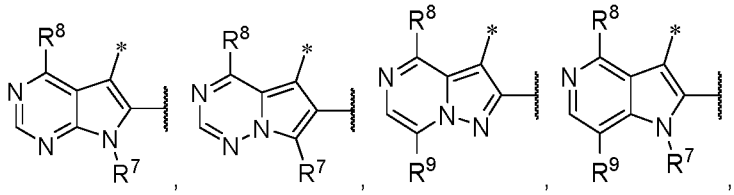
3. Descripción de ejemplos de Realizaciones

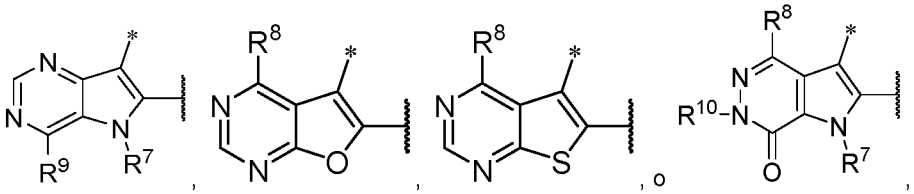
De acuerdo con lo descrito, se describe un compuesto de la fórmula I-1:



I-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy^A es 



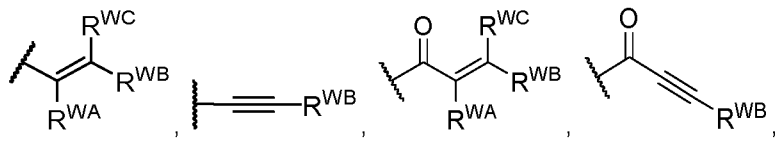
en donde * representa un enlace a R^5 y representa un enlace a Cy^6;

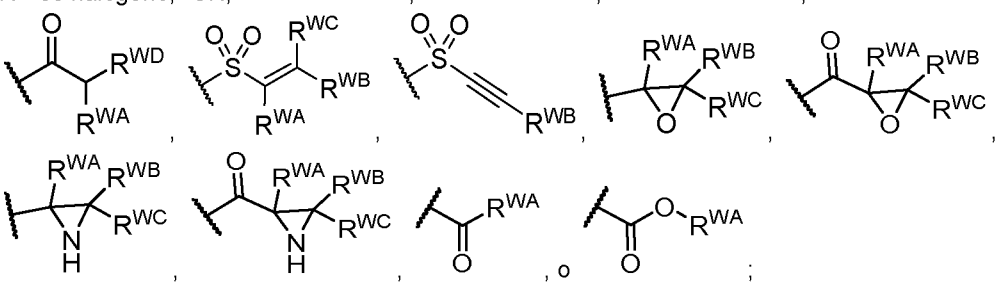
R^5 es R^{5A}-L^5-R^{5B};

R^{5A} es un radical bivalente de R^B, en donde R^{5A} está sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B};

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

Cy^6 es fenileno; un anillo carbocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; un anillo heterocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un heteroarileno de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W;

R^W es halógeno, -CN, 



cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, un caso de R^6 y un caso de R^L, un caso de R^6 y un caso de R^{WA}, o un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

R^8 es H, $-NR_2$, halógeno, -OH, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^9 es H, $-NR_2$, halógeno, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^{10} es H o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por $-CH(R^L)-$, $-C(R^L)_2-$, C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, $-N(R^L)-$, -NHC(O)-, $-N(R^L)C(O)-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(R^L)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(R^L)S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(R^L)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$; en donde cada uno de tales C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, y heteroarileno de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con un caso de R^A o C_{1-6} alifático;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con w casos de R^C;

R^{WD} es halógeno o $-OS(O)_2R$;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C; o

dos casos de R^{5C}, un caso de R^{5C} y un caso de R^{5D}, o dos casos de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con v casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

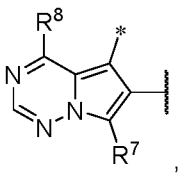
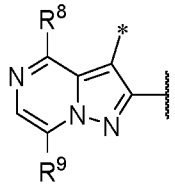
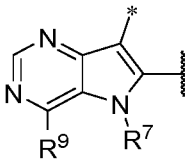
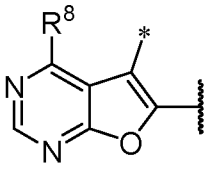
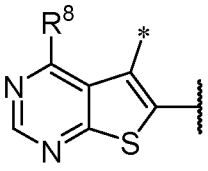
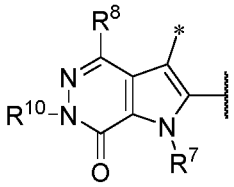
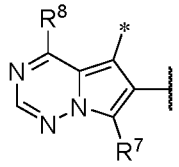
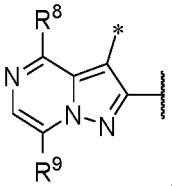
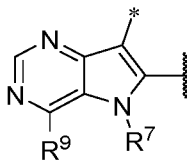
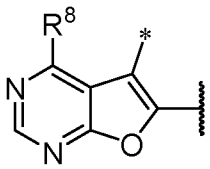
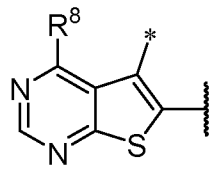
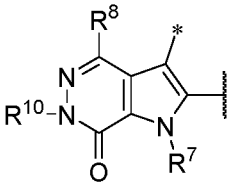
cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-S(O)_2F$, $-OS(O)_2F$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

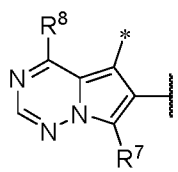
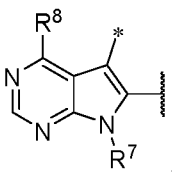
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que

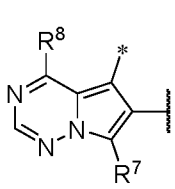
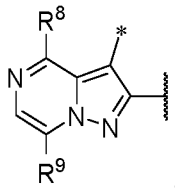
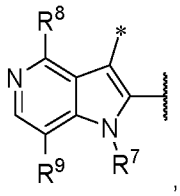
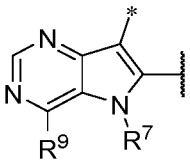
tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

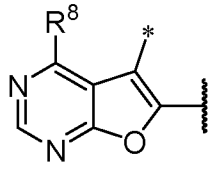
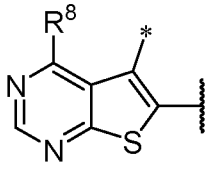
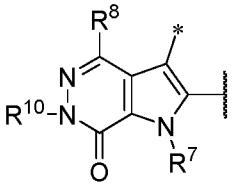
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno de m, n, p, q, r, t, u, v, y w es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Según se ha definido en general anteriormente, Cy^A es ,  ,  , ,  ,  ,  , o  , en donde * representa un enlace a R^5 y representa un enlace a Cy^6. En algunas realizaciones, Cy^A es según se reivindica. En algunos casos, Cy^A es . En algunos casos, Cy^A es  . En algunos casos, Cy^A es  . En algunos casos, Cy^A es . En algunos casos, Cy^A es  . En algunos casos, Cy^A es  . En algunos casos, Cy^A es  . En algunos casos, Cy^A es  .

En algunos casos, Cy^A es o  . En algunos casos, Cy^A es  ,





. En algunos casos, Cy^A es




. En algunos casos, Cy^A se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, Cy^6 es fenileno; un anillo carbocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; un anillo heterocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un heteroarileno de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$.

En algunas realizaciones, Cy^6 es según se reivindica. En algunos casos, Cy^6 es fenileno; un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; un anillo carbocíclico bicíclico de 8-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 8-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un heteroarileno bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$.

En algunos casos, Cy^6 es un anillo carbocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente, o un anillo carbocíclico bicíclico de 8-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un anillo carbocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un anillo carbocíclico bicíclico de 8-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$.

En algunos casos, Cy^6 es un anillo heterocíclico de 3-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 8-14 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$.

En algunos casos, Cy^6 es un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado bivalente que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un anillo de pirrolidina o dihidropirrolidina bivalente; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$.

En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un heteroarileno bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$.

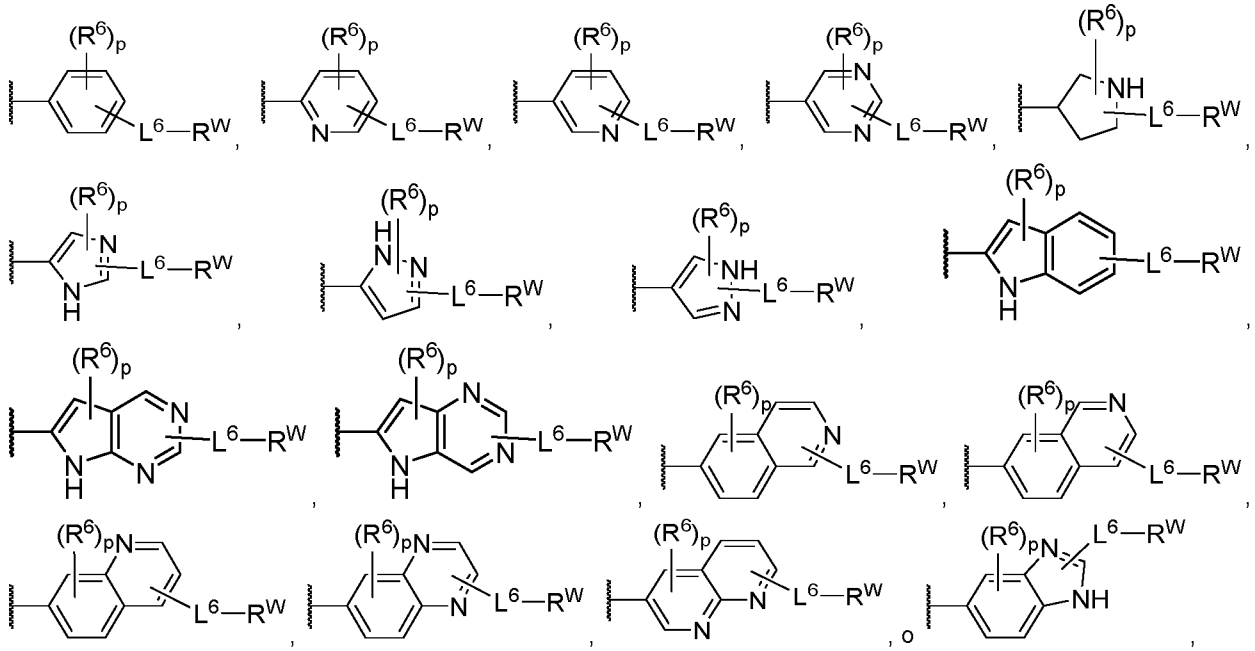
En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de

R^6 además de -L^6-R^W. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W.

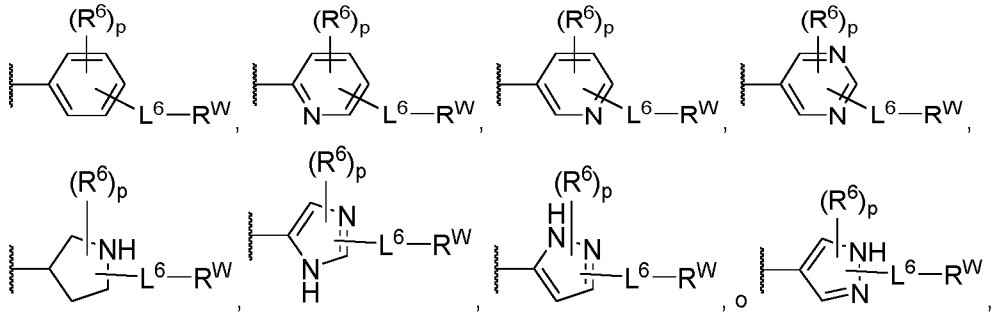
En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno; en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W.

En algunos casos, Cy^6 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

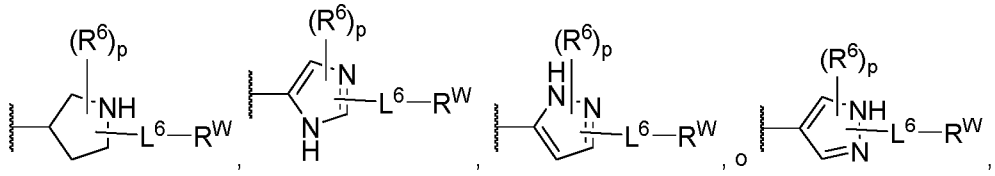
En algunas realizaciones, -Cy^6-L^6-R^W es según se reivindica. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

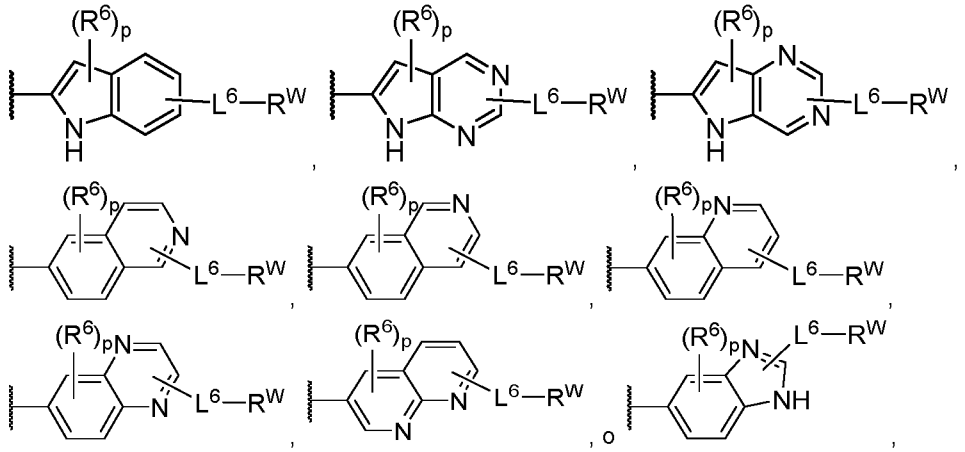


en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos

casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

Según se ha definido en general anteriormente, cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o dos casos de R^6, un caso de R^6 y un caso de R^L, un caso de R^6 y un caso de R^{WA}, o un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C.

En algunas realizaciones, cada caso de R^6 es según se reivindica. En algunos casos, dos casos de R^6, un caso de R^6 y un caso de R^L, un caso de R^6 y un caso de R^{WA}, o un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C.

En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^{WA} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C. En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C.

En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C. En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; en donde ese anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y -(C_{1-4} alquilo) ; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-8 miembros. En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^{7a} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno.

En algunos casos, cada R^6 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, R^8 es H, -NR_2, halógeno, -OH, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En algunas realizaciones, R^8 es según se reivindica. En algunos casos, R^8 es H. En algunos casos, R^8 es -NR_2. En algunos casos, R^8 es halógeno. En algunos casos, R^8 es –OH. En algunos casos, R^8 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos.

En algunas realizaciones, R^8 es -NH_2. En algunos casos, R^8 es C_{1-4} alquilo. En algunos casos, R^8 es metilo. En algunos casos, R^8 es -NH_2 o metilo. En algunos casos, R^8 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, R^9 es H, -NR_2, halógeno, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En algunos casos, R^9 es H. En algunos casos, R^9 es -NR_2. En algunos casos, R^9 es -NH_2. En algunos casos, R^9 es halógeno. En algunos casos, R^9 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En algunos

casos, R^9 es C_{1-4} alquilo. En algunos casos, R^9 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, R^{10} es H o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En algunos casos, R^{10} es H. En algunos casos, R^{10} es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En algunos casos, R^{10} es C_{1-4} alquilo. En algunos casos, R^{10} es metilo. En algunos casos, R^{10} es H o metilo. En algunos casos, R^{10} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, L^6 es un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por $-CH(R^L)-$, $-C(R^L)_2-$, C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, $-NH-$, $-N(R^L)-$, $-NHC(O)-$, $-N(R^L)C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(R^L)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(R^L)S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(R^L)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$; en donde cada uno de tales C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, y heteroarileno de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con un caso de R^A o C_{1-6} alifático.

En algunas realizaciones, L^6 es según se reivindica. En algunos casos, L^6 es un C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un caso de R^A o C_{1-6} alifático. En algunos casos, L^6 es un C_{3-6} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-6 miembros, o heteroarileno de 5-6 miembros.

En algunos casos, L^6 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, cada caso de R^{5C} y R^{5D} es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C; o dos casos de R^{5C}, un caso de R^{5C} y un caso de R^{5D}, o dos casos de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con v casos de R^C.

En algunas realizaciones, cada caso de R^{5C} y R^{5D} es según se reivindica. En algunos casos, dos casos de R^{5C} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con v casos de R^C.

En algunos casos, un caso de R^{5C} y un caso de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con v casos de R^C. En algunos casos, un caso de R^{5C} y un caso de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros sustituido con v casos de R^C.

En algunos casos, dos casos de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con v casos de R^C. En algunos casos, dos casos de R^{5D} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros sustituido con v casos de R^C.

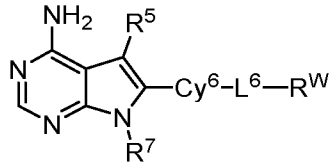
En algunos casos, cada caso de R^{5C} y R^{5D} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, v es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, v es según se reivindica. En algunos casos, v es 0. En algunos casos, v es 1. En algunos casos, v es 2. En algunos casos, v es 3. En algunos casos, v es 4. En algunos casos, v es 0 o 1. En algunos casos, v es 0, 1, o 2. En algunos casos, v es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, v es 1 o 2. En algunos casos, v es 1, 2, o 3. En algunos casos, v es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, v es 2 o 3. En algunos casos, v es 2, 3, o 4. En algunos casos, v es 3 o 4. En algunos casos, v se selecciona de los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, w es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, w es según se reivindica. En algunos casos, w es 0. En algunos casos, w es 1. En algunos casos, w es 2. En algunos casos, w es 3. En algunos casos, w es 4. En algunos casos, w es 0 o 1. En algunos casos, w es 0, 1, o 2. En algunos casos, w es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, w es 1 o 2. En algunos casos, w es 1, 2, o 3. En algunos casos, w es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, w es 2 o 3. En algunos casos, w es 2, 3, o 4. En algunos casos, w es 3 o 4. En algunos casos, w se selecciona de los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

Un compuesto de la Fórmula I-1 se describe, en la cual cada una de las variables ha sido definida en la descripción de la Fórmula I o la Fórmula I-2, a continuación, descritas en casos de la presente, tanto individual como conjuntamente.

Según lo descrito precedentemente, en algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-2:



I-2

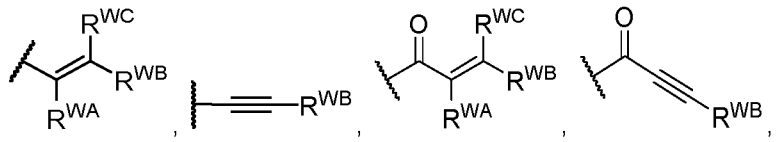
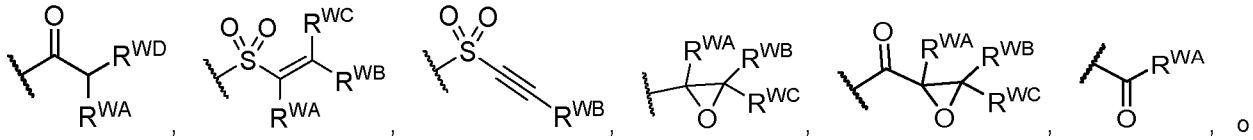
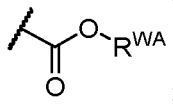
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^5 es $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$;

R^{5A} es un radical bivalente de R^B, en donde R^{5A} está sustituido con m casos de R^{5C} además de $-L^5-R^{5B}$;

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

Cy^6 es fenileno o un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$;

R^W es halógeno, -CN,  ,  , o  ;

cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por $-CH(R^L)-$, $-C(R^L)_2-$, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, $-N(R^L)-$, -NHC(O)-, $-N(R^L)C(O)-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(R^L)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(R^L)S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(R^L)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{WD} es halógeno o $-OS(O)_2R$;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$OC(O)R$, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, o -$N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -$S(O)_2F$, -$OS(O)_2F$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$OC(O)R$, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

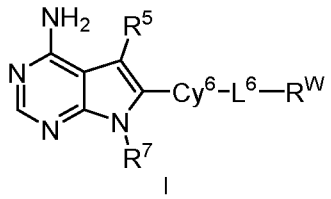
cada uno de m, n, p, q, r, t, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Según se ha definido en general anteriormente, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En algunas realizaciones, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es según se reivindica. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, o -C(O)N(R)OR. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, -C_{1-4} alquilo, -(C_{1-4} alquilo)-O-(C_{1-4} alquilo), o -(C_{1-4} alquilo)-N(C_{1-4} alquilo)$_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, o -C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, o -C_{1-4} alquilo. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, o -CH_3. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno o deuterio. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es deuterio.

También se describe un compuesto de la Fórmula I-2, en la cual cada una de las variables ha sido definida en la descripción de la Fórmula I, a continuación, descritas en casos de la presente, tanto individual como conjuntamente.

De acuerdo con lo descrito, en algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I:



I

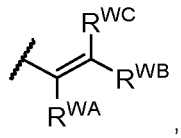
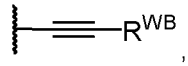
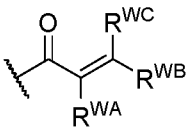
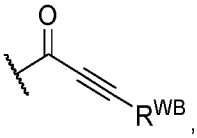
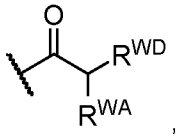
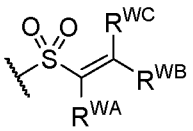
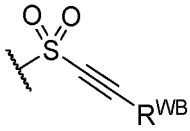
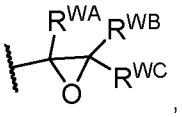
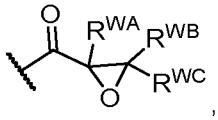
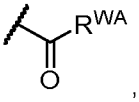
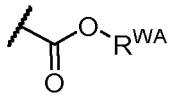
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^5 es R^{5A}-L^5-R^{5B};

R^{5A} es un radical bivalente de R^B, en donde R^{5A} está sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B};

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

Cy^6 es fenileno o un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de -L^6-R^W;

R^W es halógeno, -CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -CH(R^L)-, -C(R^L)$_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -N(R^L)-, -NHC(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)N(R^L)-, -NHS(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NH-, -S(O)$_2$N(R^L)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)$_2$-;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{WD} es halógeno o -OS(O)$_2$R;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -S(O)$_2$R, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)R, -S(O)$NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)$NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)C(NR)NR_2, -N(R)S(O)$_2$$NR_2$, o -N(R)S(O)$_2$R;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados

entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -S(O)NR_2, -$S(O)_2F$, -$OS(O)_2F$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

cada uno de m, n, p, q, r, t, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Según se ha definido en general anteriormente, R^{5A} es un radical bivalente de R^B, en donde R^{5A} está sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunas realizaciones, R^{5A} es según se reivindica. En algunos casos, R^{5A} es un C_{1-6} alifático bivalente sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} es fenileno sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} es un anillo heteroarileno monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} es un anillo heteroarileno bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros bivalente sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros bivalente que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros bivalente que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con m casos de R^{5C} además de -L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^{5A} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, L^5 es un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -$CH(R^L)$-, -$C(R^L)_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -$N(R^L)$-, -NHC(O)-, -$N(R^L)$C(O)-, -C(O)NH-, -$C(O)N(R^L)$-, -$NHS(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -$S(O)_2NH$-, -$S(O)_2N(R^L)$-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^5 es según se reivindica. En algunos casos, L^5 es un enlace covalente. En algunos casos L^5 es una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -$CH(R^L)$-, -$C(R^L)_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -$N(R^L)$-, -NHC(O)-, -$N(R^L)$C(O)-, -C(O)NH-, -$C(O)N(R^L)$-, -$NHS(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -$S(O)_2NH$-, -$S(O)_2N(R^L)$-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-.

En algunos casos, L^5 es un cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-2} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -$CH(R^L)$-, -$C(R^L)_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -$N(R^L)$-, -NHC(O)-, -$N(R^L)$C(O)-, -C(O)NH-, -$C(O)N(R^L)$-, -$NHS(O)_2$-, -$N(R^L)S(O)_2$-, -$S(O)_2NH$-, -$S(O)_2N(R^L)$-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunos casos, L^5 es una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-2} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, o -$C(O)N(R^L)$-.

En algunos casos, L^5 es -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, o -$C(O)N(R^L)$-. En algunos casos, L^5 es -O-. En algunos casos, L^5 es -C(O)-. En algunos casos, L^5 es -C(O)NH-. En algunos casos, L^5 es -$C(O)N(R^L)$-. En algunos casos, L^5 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D}. En algunas realizaciones, R^{5B} según se reivindica. En algunos casos, R^{5B} es hidrógeno. En algunos casos, R^{5B} es R^B sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es C_{1-6} alifático sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos

casos, R^{5B} es fenilo sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}.

En algunos casos, R^{5B} es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; sustituido con n casos de R^{5D}. En algunos casos, R^{5B} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, cada caso de R^{5C} es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C. En algunas realizaciones, cada caso de R^{5C} es según se reivindica. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es R^A. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, $-S(O)_2NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -OC(O)R, y -N(R)C(O)R. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, y $-C(O)NR_2$. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y -C(O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y -C(O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$.

En algunos casos, cada caso de R^{5C} es R^B, en donde R^{5C} está sustituido por u casos de R^C. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es R^B, en donde R^{5C} está sustituido por un caso de R^C. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por u casos de R^C.

En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por u casos de R^C. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido por un caso de R^C; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por un caso de -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o -N(C_{1-4} alquilo)$_2$; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o cloro.

En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, $-C(O)NR_2$, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por u casos de R^C: C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos: -O-(C_{1-4} alquilo), -C(O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$, C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido por un caso de R^C; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada caso de R^{5C} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), -C(O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o cloro: C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por un caso de -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o -N(C_{1-4} alquilo)$_2$; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno. En algunos casos, R^{5C} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, cada caso de R^{5D} es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C. En algunas realizaciones, cada caso de R^{5D} es según se reivindica. En algunos casos, cada caso de R^{5D}es R^A. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre

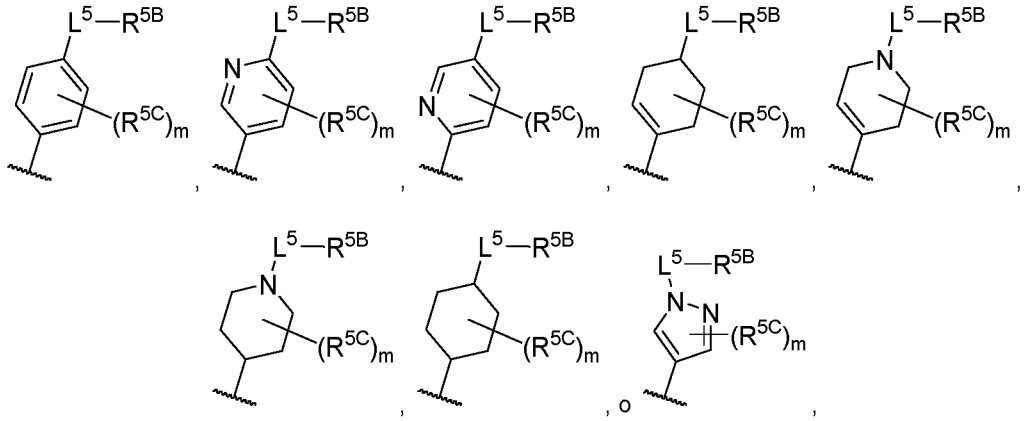
halógeno, -CN, -OR, -$S(O)_2NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -OC(O)R, y -N(R)C(O)R. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, y -$C(O)NR_2$. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y -$C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y -$C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$.

En algunos casos, cada caso de R^{5D} es R^B, en donde R^{5D} está sustituido por u casos de R^C. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es R^B, en donde R^{5D} está sustituido por un caso de R^C. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por u casos de R^C.

En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por u casos de R^C. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido por un caso de R^C; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por un caso de -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o -N(C_{1-4} alquilo$)_2$; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o cloro.

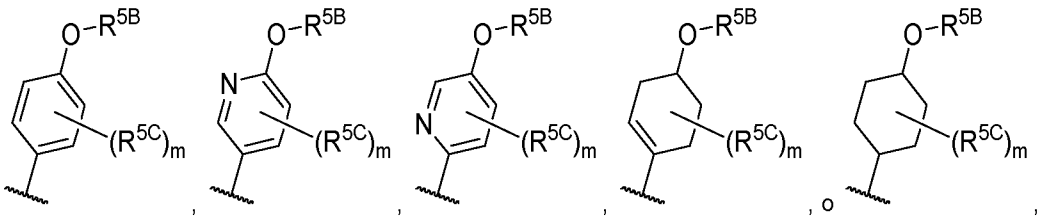
En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, -$C(O)NR_2$, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por u casos de R^C: C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos: -O-(C_{1-4} alquilo), -$C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido por un caso de R^C; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada caso de R^{5D} es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), -$C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o cloro: C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por un caso de -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o -N(C_{1-4} alquilo$)_2$; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno. En algunos casos, R^{5D} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, se describe un compuesto de la fórmula I en donde R^5 es R^{5A}-L^5-R^{5B}. En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



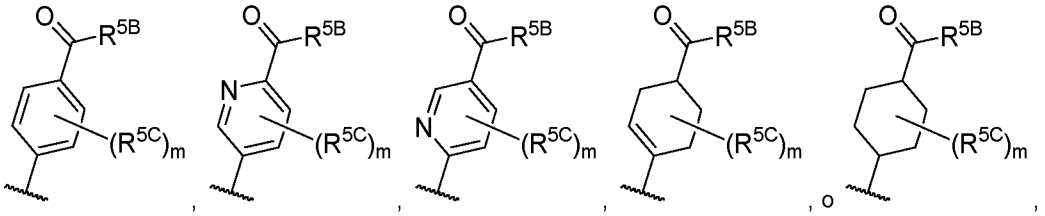
en donde cada uno de L^5, R^{5B}, R^{5C}, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



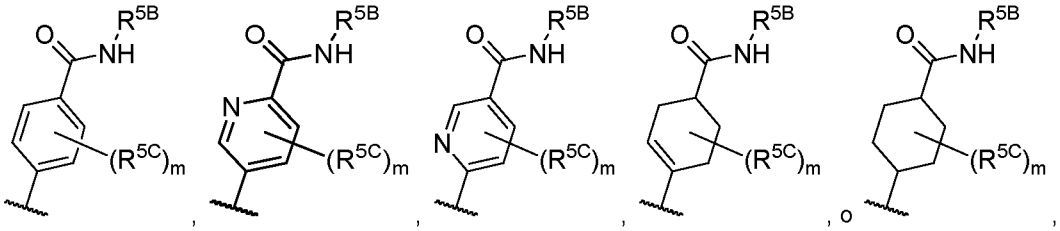
en donde cada uno de R^{5B}, R^{5C}, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



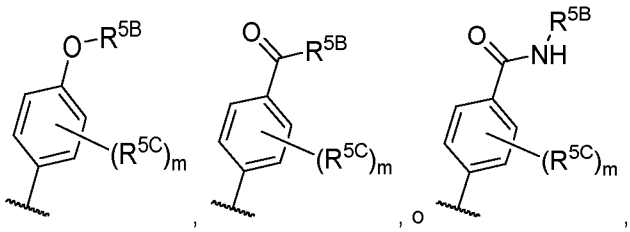
en donde cada uno de R^{5B}, R^{5C}, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



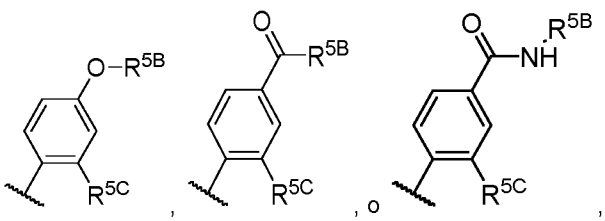
en donde cada uno de R^{5B}, R^{5C}, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



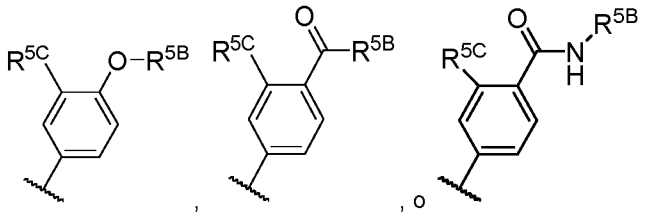
en donde cada uno de R^{5B}, R^{5C}, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



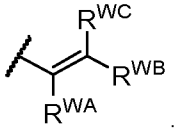
en donde cada uno de R^{5B} y R^{5C} está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, -R^{5A}-L^5-R^{5B} en conjunto) es:



en donde cada uno de R^{5B} y R^{5C} está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, R^5 (es decir, $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ en conjunto) se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, Cy^6 es fenileno o un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunas realizaciones, Cy^6 es según se reivindica. En algunos casos, Cy^6 es fenileno sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno, en donde Cy^6 está sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno, sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno, sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 6 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno, sustituido solamente con $-L^6-R^W$. En algunos casos, Cy^6 es un heteroarileno de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, sustituido con p casos de R^6 además de $-L^6-R^W$, en donde L^6 es un enlace covalente, y $-R^W$ es –CN o  . En algunos casos, Cy^6 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C. En algunas realizaciones, cada caso de R^6 es según se reivindica. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C.

En algunos casos, dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C. En algunos casos, dos casos de R^6 se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C.

En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C. En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; en donde ese anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y -(C_{1-4} alquilo); en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno.

En algunos casos, cada caso de R^6 es R^A. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, $-S(O)_2NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -OC(O)R, y -N(R)C(O)R. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, y $-C(O)NR_2$. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y $-C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), y $-C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$.

En algunos casos, cada caso de R^6 es R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C. En algunos casos, cada caso de R^6 es R^B, en donde R^6 está sustituido por un caso de R^C. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico

saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por q casos de R^C.

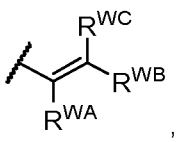
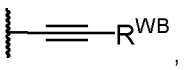
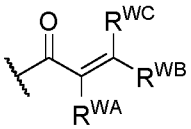
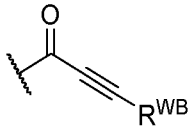
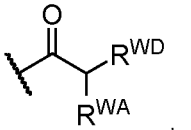
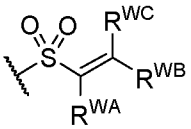
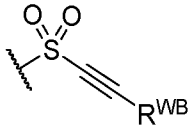
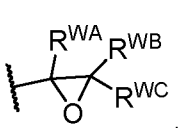
En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por q casos de R^C. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido por un caso de R^C; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por un caso de -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o -N(C_{1-4} alquilo)$_2$; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o cloro.

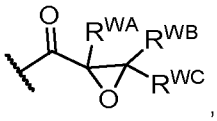
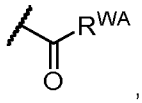
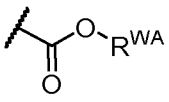
En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -OR, -C(O)NR_2, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por q casos de R^C: C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos: -O-(C_{1-4} alquilo), -C(O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$, C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido por un caso de R^C; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada caso de R^6 es independientemente seleccionado entre halógeno, -CN, -O-(C_{1-4} alquilo), -C(O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$, y los siguientes grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro o cloro: C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por un caso de -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o -N(C_{1-4} alquilo)$_2$; un anillo carbocíclico saturado de 3-5 miembros; y un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-5 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno. En algunos casos, R^6 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

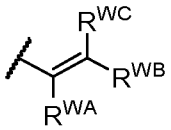
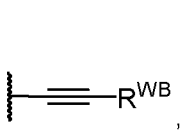
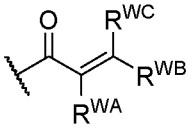
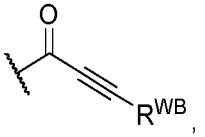
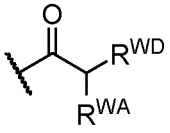
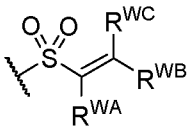
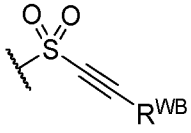
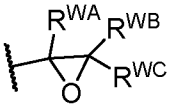
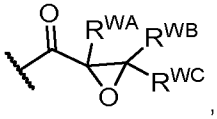
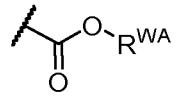
Según se ha definido en general anteriormente, L^6 es un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -CH(R^L)-, -C(R^L)$_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -N(R^L)-, -NHC(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)N(R^L)-, -NHS(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NH-, -S(O)$_2$N(R^L)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)$_2$-. En algunas realizaciones, L^6 es según se reivindica. En algunos casos L^6 es un enlace covalente. En algunos casos, L^6 es una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -CH(R^L)-, -C(R^L)$_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -N(R^L)-, -NHC(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)N(R^L)-, -NHS(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NH-, -S(O)$_2$N(R^L)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)$_2$-.

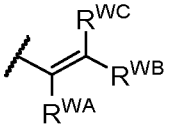
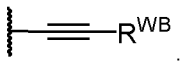
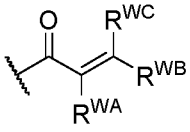
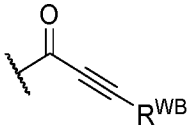
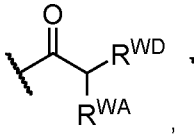
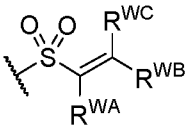
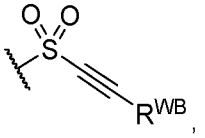
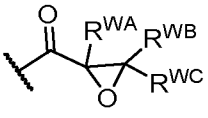
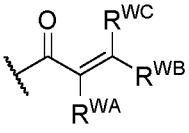
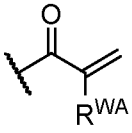
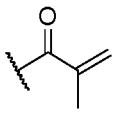
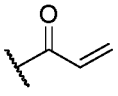
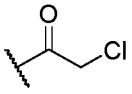
En algunos casos, L^6 es una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-2} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por -CH(R^L)-, -C(R^L)$_2$-, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, -N(R^L)-, -NHC(O)-, -N(R^L)C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)N(R^L)-, -NHS(O)$_2$-, -N(R^L)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NH-, -S(O)$_2$N(R^L)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)$_2$-. En algunos casos, L^6 es una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-2} en donde una unidad de metileno de la cadena es opcionalmente reemplazada por -NH- o -N(R^L)-.

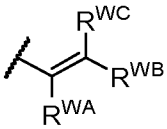
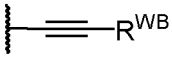
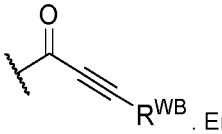
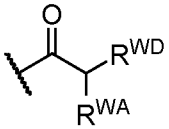
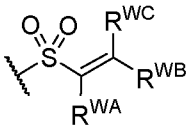
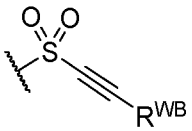
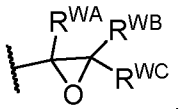
En algunos casos, L^6 es -NH- o -N(R^L)-. En algunos casos, L^6 es -NH-. En algunos casos, L^6 es -N(R^L)-. En algunos casos, L^6 es -NH- o -N(CH_3)-. En algunos casos, L^6 es -N(CH_3)-. En algunos casos, L^6 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

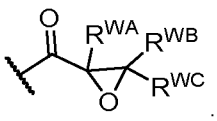
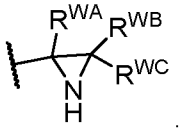
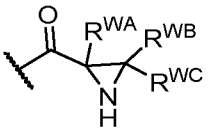
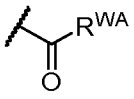
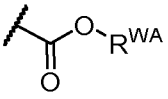
Según se ha definido en general anteriormente, R^W es halógeno, -CN,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

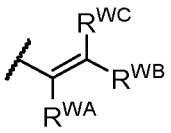
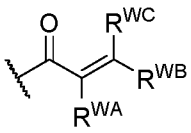
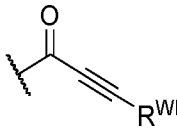
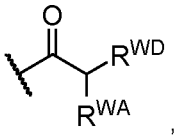
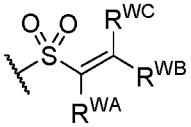
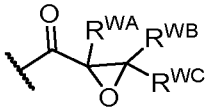
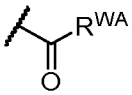
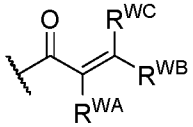
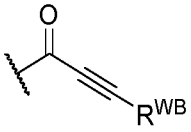
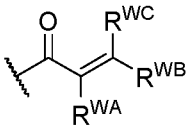
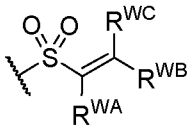


, o


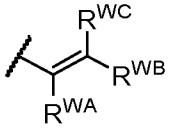
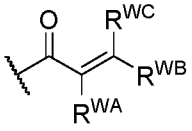
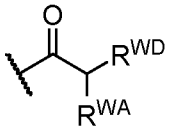
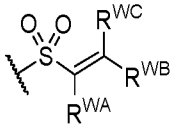
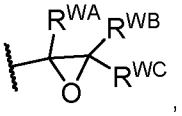
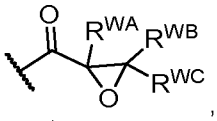
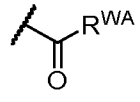
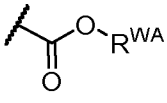
En algunas realizaciones, R^W es según se reivindica. En algunos casos, R^W es halógeno, -CN,  ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

, o

.

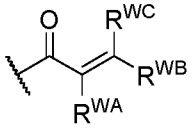
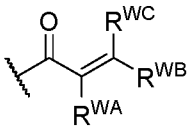
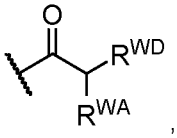
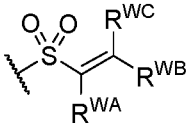
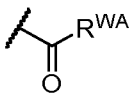
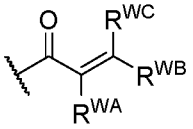
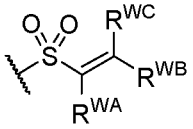
En algunos casos, R^W es halógeno. En algunos casos, R^W es -CN. En algunos casos R^W es  o

. En algunos casos R^W es  ,
 ,
 ,
 ,
 , o

. En algunos casos R^W es 
. En algunos casos R^W es

. En algunos casos R^W es 
. En algunos casos R^W es 
. En algunos casos R^W es

.

En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es

. En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es 
. En algunos
casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es


. En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es 
. En algunos casos, R^W es 
.

En algunos casos, R^W es -CN, 
, 
, 
, 
, 
, 
, o 
. En algunos casos, R^W es 
o 
. En algunos casos, R^W es 
o 
.

En algunos casos, R^W es 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, o 
; y R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En algunos casos, R^W es 
, y R^{WA} y R^{WB} o R^{WB} y R^{WC} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^W es 
, 
, 
, 
; y R^{WA} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^W es 
o 
, y R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^W se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que R^W es un grupo de ojiva, particularmente adecuado para la unión covalente al resto de la cadena lateral de sulfhidrilo de una proteína cinasa, por ejemplo Cys491 de

FGFR2. Por ello, en algunas realizaciones, R^W se caracteriza porque es capaz de unirse covalentemente a un residuo de cisteína, inhibiendo así irreversiblemente una proteína cinasa. En algunas realizaciones, la proteína cinasa es una FGFR. En ciertas realizaciones, la proteína cinasa es FGFR2. En ciertas realizaciones, la proteína cinasa es FGFR2, y el residuo de cisteína es Cys491.

Según se ha definido en general anteriormente, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En algunas realizaciones, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es según se reivindica. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

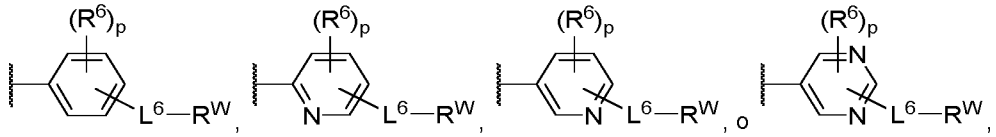
En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, o -C(O)N(R)OR. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, -C_{1-4} alquilo, -(C_{1-4} alquilo)-O-(C_{1-4} alquilo), o -(C_{1-4} alquilo)-N(C_{1-4} alquilo)$_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno o -C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno o -C_{1-4} alquilo. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno o -CH_3.

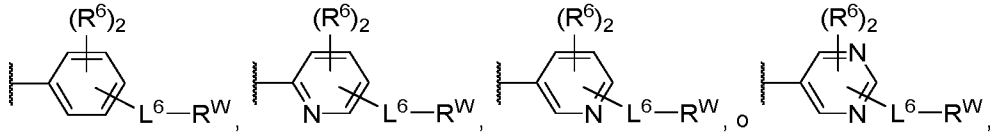
En algunos casos, R^{WA} y R^{WB} o R^{WB} y R^{WC} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^{WA} y R^{WB} o R^{WB} y R^{WC} se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbocíclico parcialmente insaturado de 4-7 miembros. En algunos casos, R^{WA} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunos casos, cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, R^{WD} es halógeno o -$OS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^{WD} es según se reivindica. En algunos casos, R^{WD} es halógeno. En algunos casos, R^{WD} es cloro o bromo. En algunos casos, R^{WD} es cloro. En algunos casos, R^{WD} es -$OS(O)_2R$. En algunos casos, R^{WD} es -$OS(O)_2$-(C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido). En algunos casos, R^{WD} es -$OS(O)_2CH_3$ o -$OS(O)_2CF_3$. En algunos casos, R^{WD} es -$OS(O)_2$-(fenilo opcionalmente sustituido). En algunos casos, R^{WD} se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

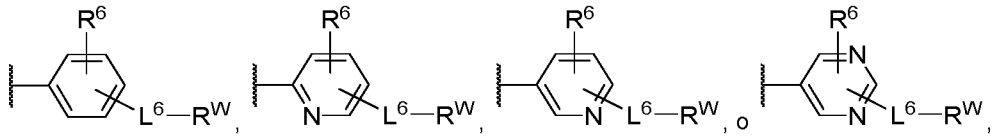
En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



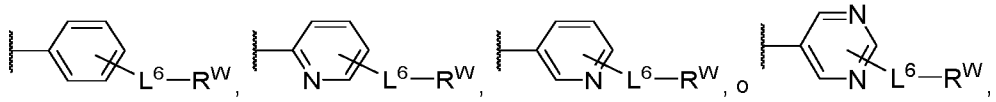
en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



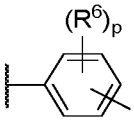
en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

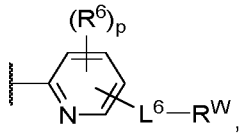
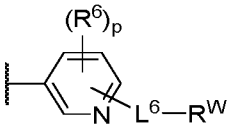
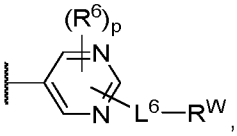


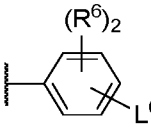
en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

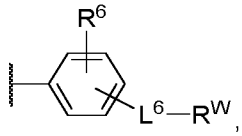


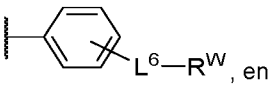
en donde cada uno de L^6 y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

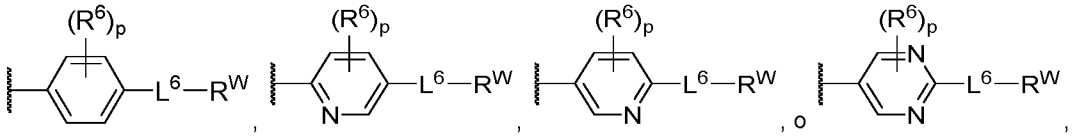
 , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

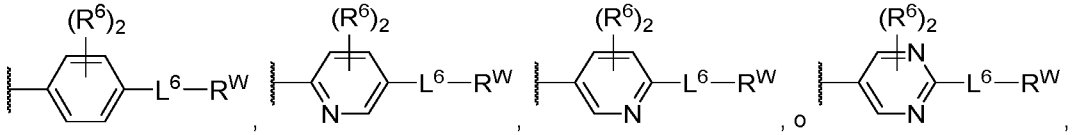
 , en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la

presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6 y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

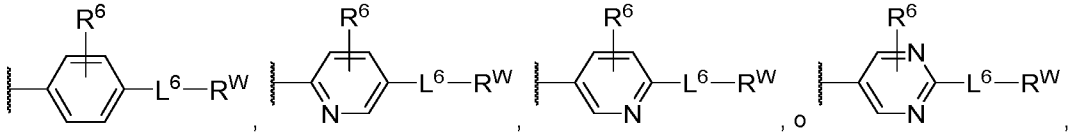
En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



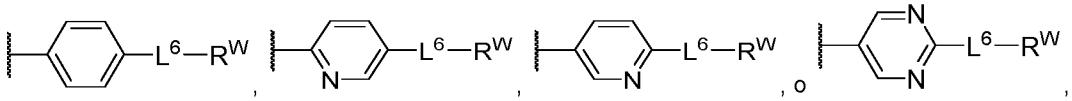
en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



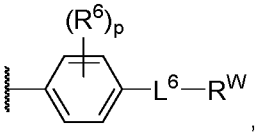
en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

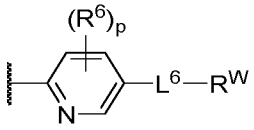
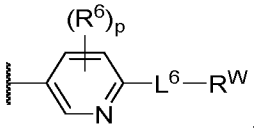
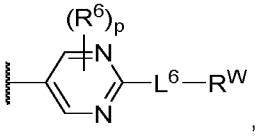


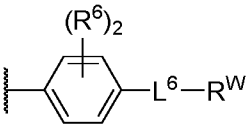
en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

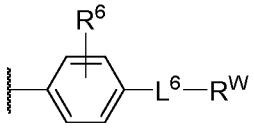


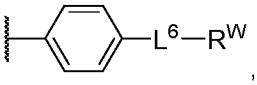
en donde cada uno de L^6 y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:

 , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, R^W, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  , en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:



, en donde cada uno de L^6, R^6, y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente. En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W tomado en conjunto es:  ,en donde cada uno de L^6 y R^W está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, -Cy^6-L^6-R^W se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A}. En algunas realizaciones, R^7 es según se reivindica. En algunos casos, R^7 es H. En algunos casos, R^7 es R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A}. En algunos casos, R^7 es C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está sustituido con t casos de R^{7A}. En algunos casos, R^7 es C_{1-6} alifático; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; cada uno de los cuales está sustituido con t casos de R^{7A}.

En algunos casos, R^7 es C_{1-6} alquilo; un anillo carbocíclico saturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno; cada uno de los cuales está sustituido con 0-1 casos de R^{7A} y 0-3 halógenos. En algunos casos, R^7 es C_{1-6} alquilo sustituido con 0-1 casos de R^{7A} y 0-3 halógenos. En algunos casos, R^7 es -C_{1-4} alquilo, -(C_{1-4} alquilo)-OH, -(C_{1-4} alquilo)-O-(C_{1-4} alquilo), o -(C_{1-4} alquilo)-N(C_{1-4} alquilo)$_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, R^7 es -C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, R^7 es $–CH_3$. En algunos casos, R^7 es C_{1-6} alquilo sustituido con 0-1 casos de R^B y 0-3 halógenos.

En algunos casos, R^7 es un anillo carbocíclico saturado de 3-7 miembros sustituido con 0-1 casos de R^{7A} y 0-3 halógenos. En algunos casos, R^7 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno; que está sustituido con 0-1 casos de R^{7A} y 0-3 halógenos. En algunos casos, R^7 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno; que está sustituido con 0-1 casos de R^{7A} y 0-3 halógenos. En algunos casos, R^7 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno; que está sustituido con 0-3 halógenos y 0-1 grupo seleccionado entre -C_{1-4} alquilo, -OH, -O-(C_{1-4} alquilo), o N(C_{1-4} alquilo)$_2$; en donde cada C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fluoro. En algunos casos, R^7 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno. En algunos casos, R^7 se selecciona de los grupos indicados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, m es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, m es según se reivindica. En algunos casos m es 0. En algunos casos, m es 1. En algunos casos, m es 2. En algunos casos, m es 3. En algunos casos, m es 4. En algunos casos, m es 0 o 1. En algunos casos, m es 0, 1, o 2. En algunos casos, m es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, m es 1 o 2. En algunos casos, m es 1, 2, o 3. En algunos casos, m es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, m es 2 o 3. En algunos casos, m es 2, 3, o 4. En algunos casos, m es 3 o 4. En algunos casos, m se selecciona entre los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, n es según se reivindica. En algunos casos n es 0. En algunos casos, n es 1. En algunos casos, n es 2. En algunos casos, n es 3. En algunos casos, n es 4. En algunos casos, n es 0 o 1. En algunos casos, n es 0, 1, o 2. En algunos casos, n es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, n es 1 o 2. En algunos casos, n es 1, 2, o 3. En algunos casos, n es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, n es 2 o 3. En algunos casos, n es 2, 3, o 4. En algunos casos, n es 3 o 4. En algunos casos, n se selecciona entre los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, p es según se reivindica. En algunos casos p es 0. En algunos casos, p es 1. En algunos casos, p es 2. En algunos casos, p es 3. En algunos casos, p es 4. En algunos casos, p es 0 o 1. En algunos casos, p es 0, 1, o 2. En algunos casos, p es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, p es 1 o 2. En algunos casos, p es 1, 2, o 3. En algunos casos, p es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, p

es 2 o 3. En algunos casos, p es 2, 3, o 4. En algunos casos, p es 3 o 4. En algunos casos, p se selecciona entre los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

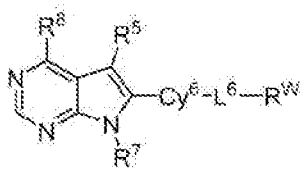
Según se ha definido en general anteriormente, q es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, q es según se reivindica. En algunos casos q es 0. En algunos casos, q es 1. En algunos casos, q es 2. En algunos casos, q es 3. En algunos casos, q es 4. En algunos casos, q es 0 o 1. En algunos casos, q es 0, 1, o 2. En algunos casos, q es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, q es 1 o 2. En algunos casos, q es 1, 2, o 3. En algunos casos, q es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, q es 2 o 3. En algunos casos, q es 2, 3, o 4. En algunos casos, q es 3 o 4. En algunos casos, q se selecciona de los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, r es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, r es según se reivindica. En algunos casos r es 0. En algunos casos, r es 1. En algunos casos, r es 2. En algunos casos, r es 3. En algunos casos, r es 4. En algunos casos, r es 0 o 1. En algunos casos, r es 0, 1, o 2. En algunos casos, r es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, r es 1 o 2. En algunos casos, r es 1, 2, o 3. En algunos casos, r es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, r es 2 o 3. En algunos casos, r es 2, 3, o 4. En algunos casos, r es 3 o 4. En algunos casos, r se selecciona de los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

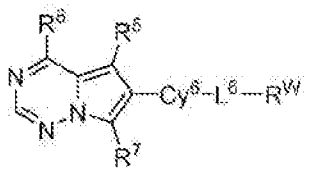
Según se ha definido en general anteriormente, t es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, t es según se reivindica. En algunos casos t es 0. En algunos casos, t es 1. En algunos casos, t es 2. En algunos casos, t es 3. En algunos casos, t es 4. En algunos casos, t es 0 o 1. En algunos casos, t es 0, 1, o 2. En algunos casos, t es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, t es 1 o 2. En algunos casos, t es 1, 2, o 3. En algunos casos, t es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, t es 2 o 3. En algunos casos, t es 2, 3, o 4. En algunos casos, t es 3 o 4. En algunos casos, t se selecciona de los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

Según se ha definido en general anteriormente, u es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones, u es según se reivindica. En algunos casos u es 0. En algunos casos, u es 1. En algunos casos, u es 2. En algunos casos, u es 3. En algunos casos, u es 4. En algunos casos, u es 0 o 1. En algunos casos, u es 0, 1, o 2. En algunos casos, u es 0, 1, 2, o 3. En algunos casos, u es 1 o 2. En algunos casos, u es 1, 2, o 3. En algunos casos, u es 1, 2, 3, o 4. En algunos casos, u es 2 o 3. En algunos casos, u es 2, 3, o 4. En algunos casos, u es 3 o 4. En algunos casos, u se selecciona de los valores representados en los compuestos en la tabla 1.

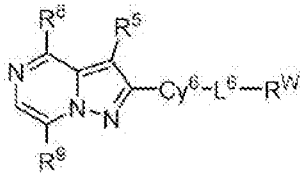
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1 que comprende una pirrolopirimidina, pirrolotriazina, pirazolopirazina, pirrolopiridina, furopirimidina, tienopirimidina, o pirrolopiridazinona por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, o Ih:



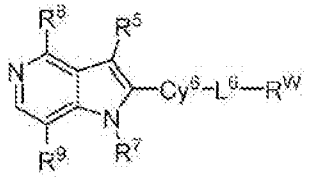
Ia



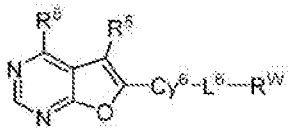
Ib



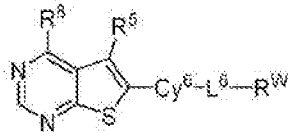
Ic



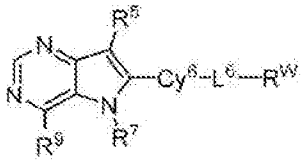
Id



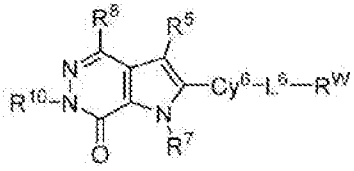
Ie



If



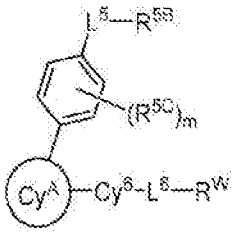
Ig



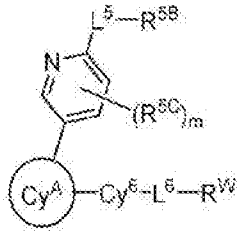
Ih

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^6, L^6, R^W, R^5, R^7, R^8, R^9, y R^{10} está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

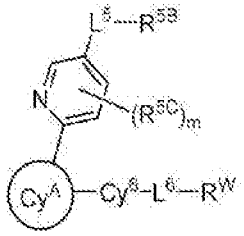
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1 en donde R^{5A} es fenileno, piridinileno, o Ciclohexenileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas II-1, III-1, IV-1, o V-1:



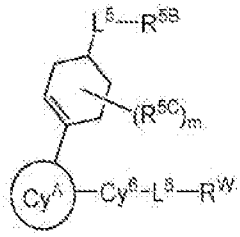
II-1



III-1



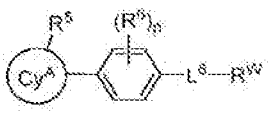
IV-1



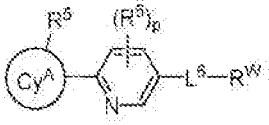
V-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, Cy^6, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

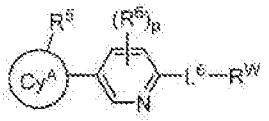
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1 en donde Cy^6 es fenileno, piridinileno, o pirimidinileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas VI-1, VII-1, VIII-1, o IX-1:



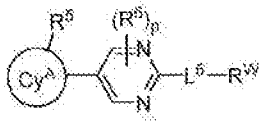
VI-1



VII-1



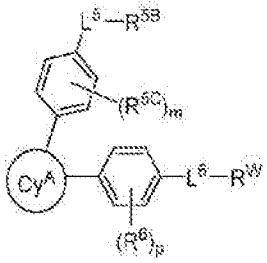
VIII-1



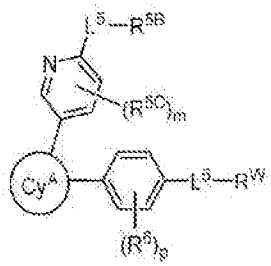
IX-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, L^6, R^5, R^W, R^6, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

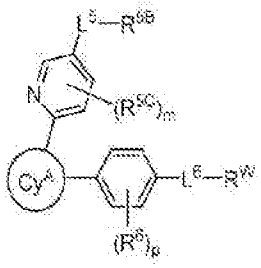
En algunos casos, se describe un compuesto de las fórmulas II-1, III-1, IV-1, o V-1 en donde Cy^6 es fenileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas X-1, XI-1, XII-1, o XIII-1, respectivamente:



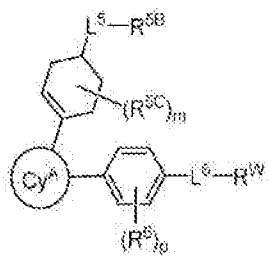
X-1



XI-1



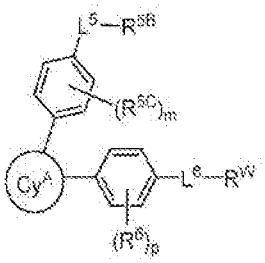
XII-1



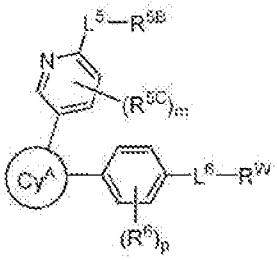
XIII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^6, m, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

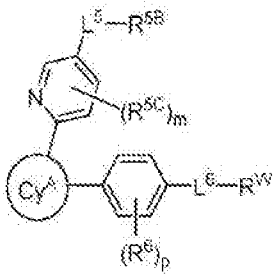
Por ejemplo, en algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula X-1, XI-1, XII-1, o XIII-1:



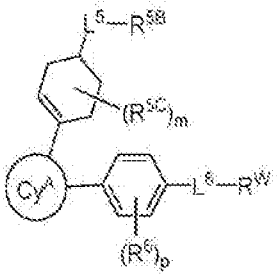
X-1



XI-1

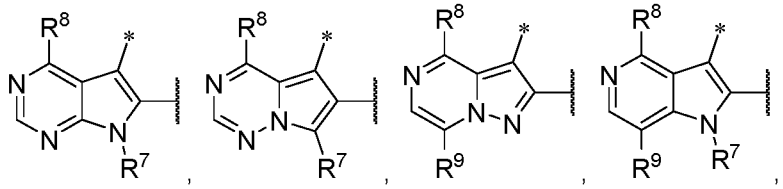
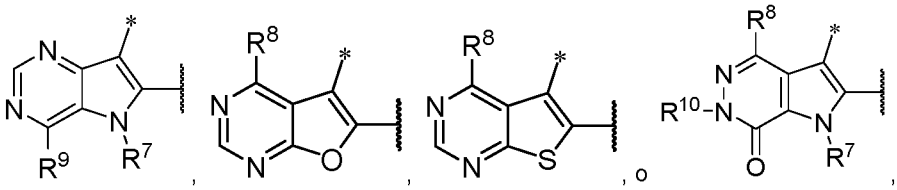


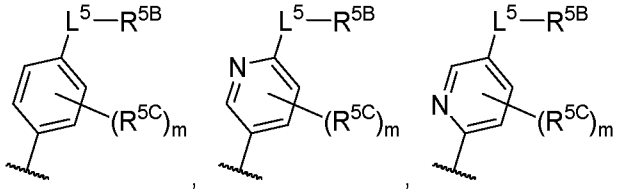
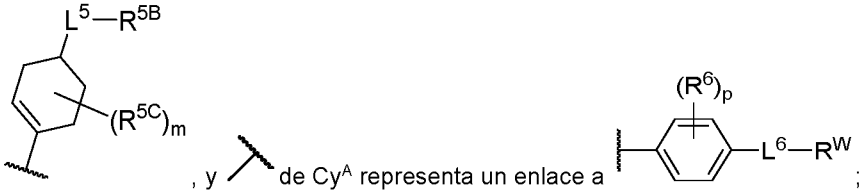
XII-1



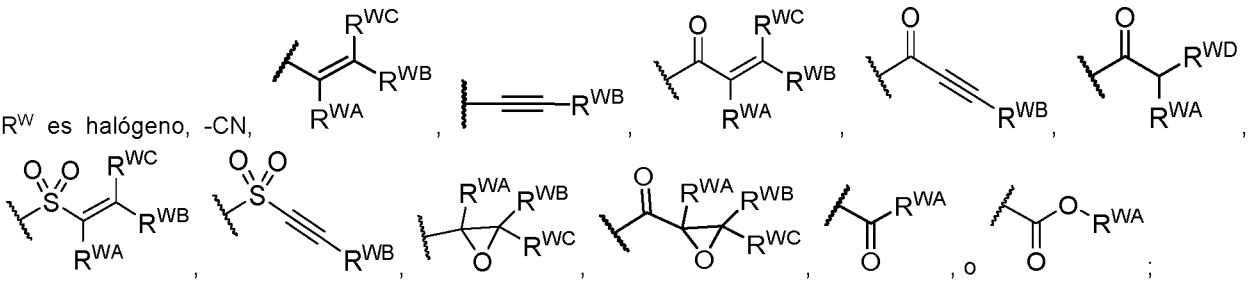
XIII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy^A es  ,  , o ,

en donde el * de Cy^A representa un enlace a  , y de Cy^A representa un enlace a  ;

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

R^W es halógeno, -CN, 

cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

R^8 es H, $-NR_2$, halógeno, -OH, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^9 es H, $-NR_2$, halógeno, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^{10} es H o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C_{1-4} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por $-CH(R^L)-$, $-C(R^L)_2-$, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, $-N(R^L)-$, -NHC(O)-, $-N(R^L)C(O)-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(R^L)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(R^L)S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(R^L)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{WD} es halógeno o $-OS(O)_2R$;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

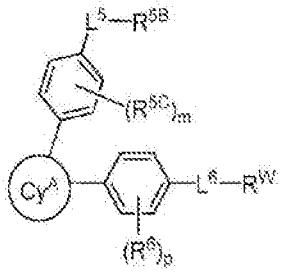
cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-S(O)_2F$, $-OS(O)_2F$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

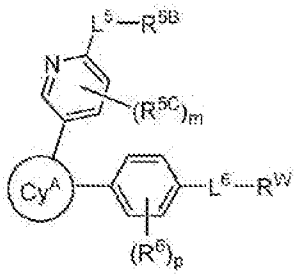
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

cada uno de m, n, p, q, r, t, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

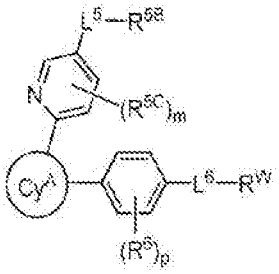
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula X-1, XI-1, XII-1, o XIII-1:



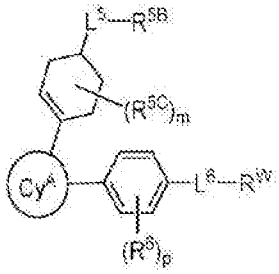
X-1



XI-1

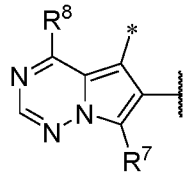
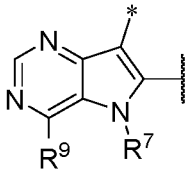
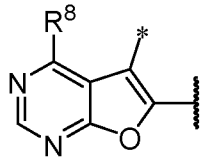
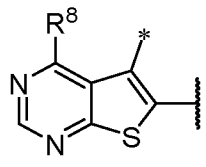
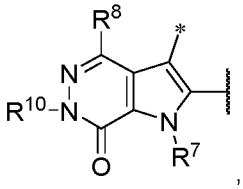


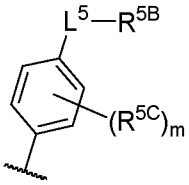
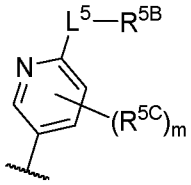
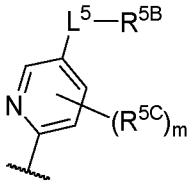
XII-1

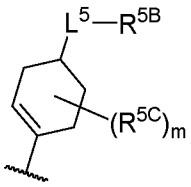


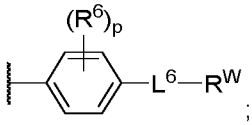
XIII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy^A es ,  , , ,  ,  ,  , o  ,

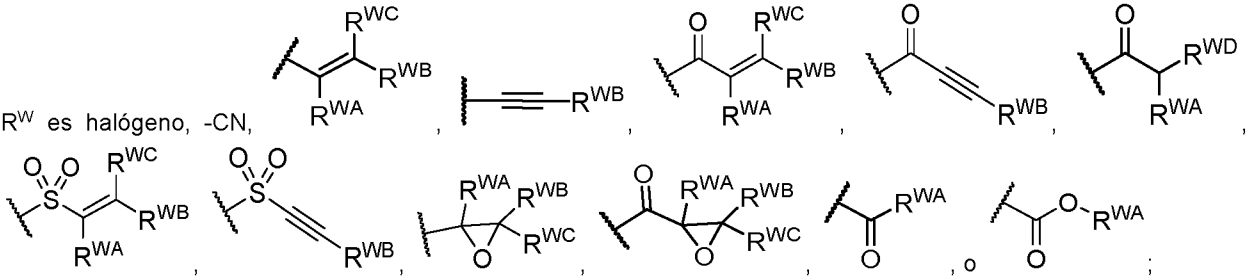
en donde el * de Cy^A representa un enlace a  ,  ,  , o



, y de Cy^A representa un enlace a 

;

R^{5B} es hidrógeno o R^B, en donde R^{5B} está sustituido con n casos de R^{5D};

R^W es halógeno, -CN, 

, o ;

cada caso de R^6 es independientemente R^A o R^B, en donde R^6 está sustituido por q casos de R^C; o

dos casos de R^6, o un caso de R^6 y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde ese anillo está sustituido con r casos de R^C;

R^7 es H o R^B, en donde R^7 está sustituido con t casos de R^{7A};

R^8 es H, $-NR_2$, halógeno, -OH, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^9 es H, $-NR_2$, halógeno, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

R^{10} es H o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos;

cada uno de L^5 y L^6 es independientemente un enlace covalente, o una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada saturada o insaturada bivalente C1-4 en donde una o dos unidades de metileno de la cadena son opcional e independientemente reemplazados por $-CH(R^L)-$, $-C(R^L)_2-$, C_{3-5} cicloalquileno, heterocicloalquileno de 3-5 miembros, heteroarileno de 5-6 miembros, -NH-, $-N(R^L)-$, -NHC(O)-, $-N(R^L)C(O)-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(R^L)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(R^L)S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(R^L)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada uno de R^{WA}, R^{WB}, y R^{WC} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o

R^{WA} y R^{WB}, R^{WB} y R^{WC}, R^{WA} y un caso de R^L, o R^{WC} y un caso de R^L se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{WD} es halógeno o $-OS(O)_2R$;

cada caso de R^{5C}, R^{5D}, R^{7A}, y R^L es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por u casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente C_{1-6} alifático; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico

saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

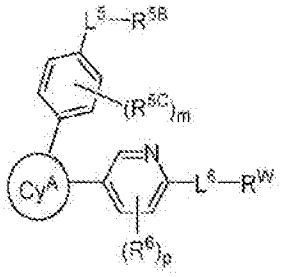
cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-S(O)_2F$, $-OS(O)_2F$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

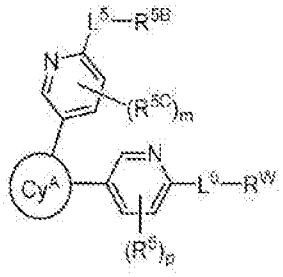
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

cada uno de m, n, p, q, r, t, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

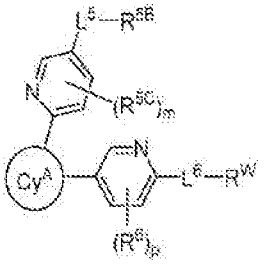
En algunos casos, se describe un compuesto de las fórmulas II-1, III-1, IV-1, o V-1 en donde Cy^6 es piridinileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, o XXI-1 respectivamente:



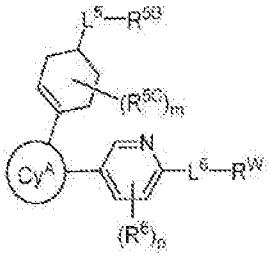
XIV-1



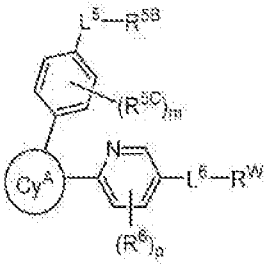
XV-1



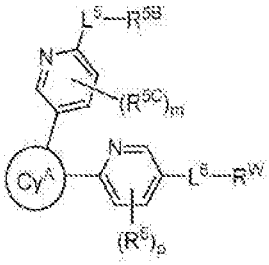
XVI-1



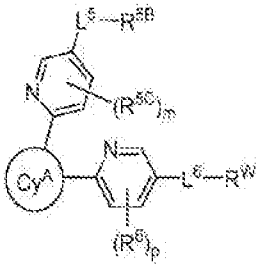
XVII-1



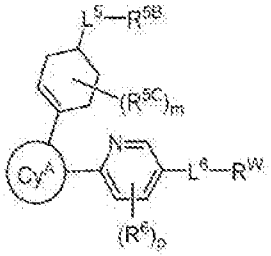
XVIII-1



XIX-1



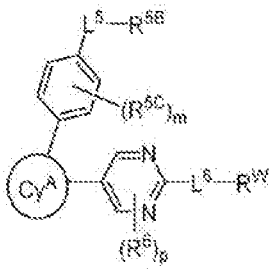
XX-1



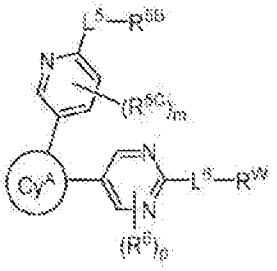
XXI-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^6, m, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

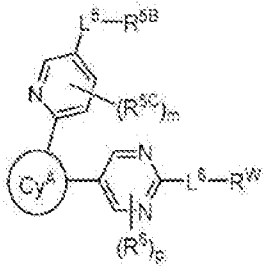
En algunos casos, se describe un compuesto de las fórmulas II-1, III-1, IV-1, o V-1 en donde Cy^6 es pirimidinileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1 respectivamente:



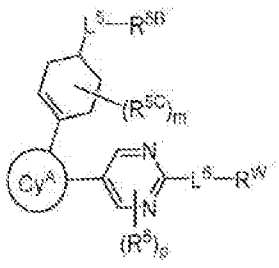
XXII-I



XXIII-I

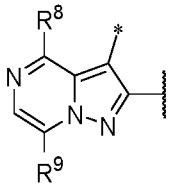
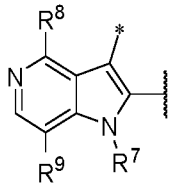
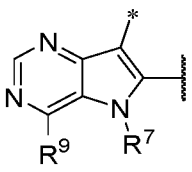
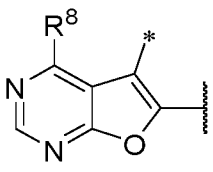
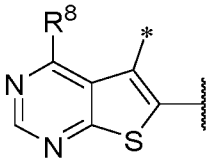
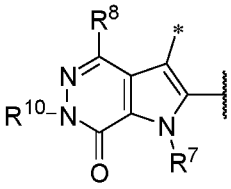


XXIV-I



XXV-I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^6, m, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1 en donde Cy^A es , ,  ,  ,  ,  ,  , o  ,

en donde * representa un enlace a R^5 y representa un enlace a Cy^6.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1 en donde Cy^A es , en donde * representa un enlace a R^5 y representa un enlace a Cy^6.

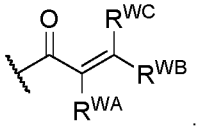
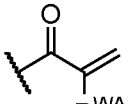
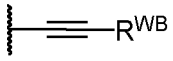
En algunos casos, se describe un compuesto de I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde L^5 es -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(R^L)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1 en donde L^5 es -O-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-

1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde L^5 es -C(O)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde L^5 es -C(O)NH-. En algunos casos, se describe un compuesto de I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde L^5 es -C(O)N(R^L)-.

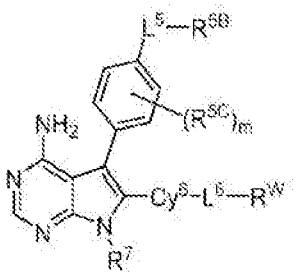
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde L^6 es -NH- o -N(R^L)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde L^6 es -NH-.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde m es 0 o 1. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde m es 0. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde m es 1.

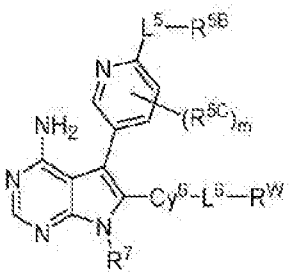
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde p es 0 o 1. En algunos casos, se describe un compuesto de I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde p es 0. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde p es 1.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde R^W es  . En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde R^W es  . En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I-1, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, II-1, III-1, IV-1, V-1, VI-1, VII-1, VIII-1, IX-1, X-1, XI-1, XII-1, XIII-1, XIV-1, XV-1, XVI-1, XVII-1, XVIII-1, XIX-1, XX-1, XXI-1, XXII-1, XXIII-1, XXIV-1, o XXV-1, en donde R^W es  .

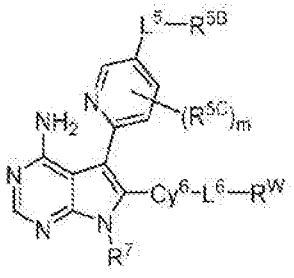
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I en donde R^{5A} es fenileno, piridinileno, o Ciclohexenileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas II, III, IV, o V:



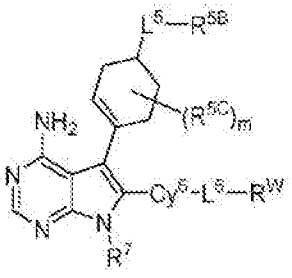
II



III



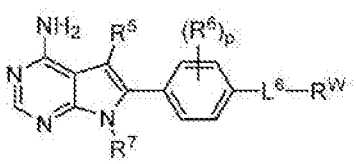
IV



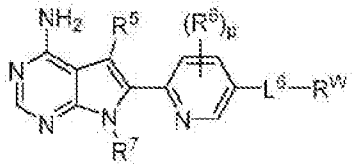
V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^6, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^7, y m está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

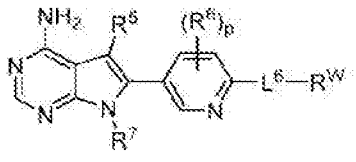
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I en donde Cy^6 es fenileno, piridinileno, o pirimidinileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas VI, VII, VIII, o IX:



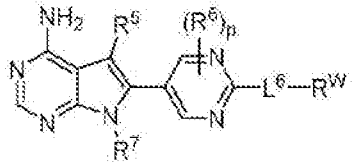
VI



VII



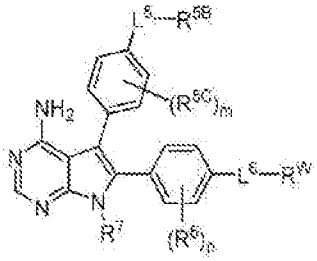
VIII



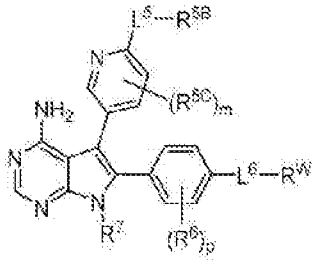
IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L^6, R^5, R^W, R^6, R^7, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

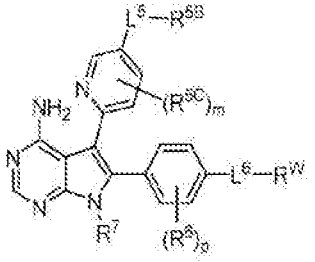
En algunos casos, se describe un compuesto de las fórmulas II, III, IV, o V en donde Cy^6 es fenileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas X, XI, XII, o XIII, respectivamente:



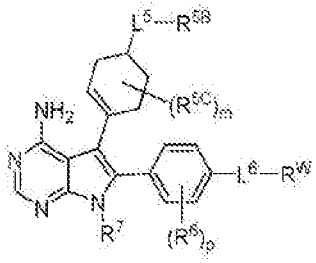
X



XI



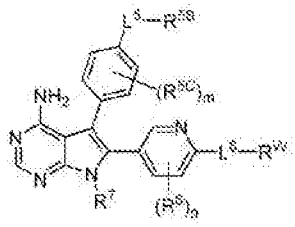
XII



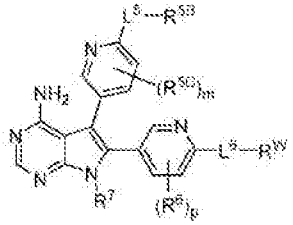
XIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^6, R^7, m, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

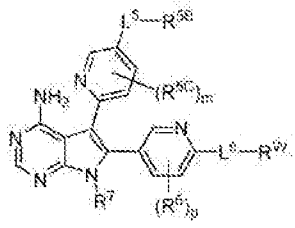
En algunos casos, se describe un compuesto de las fórmulas II, III, IV, o V en donde Cy^6 es piridinileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, o XXI respectivamente:



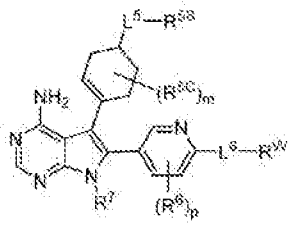
XIV



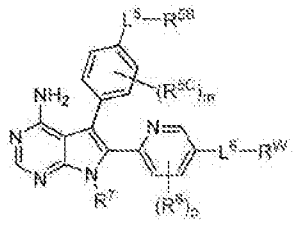
XV



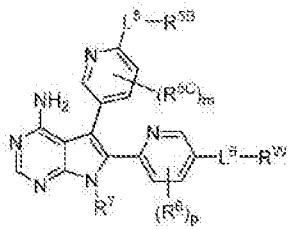
XVI



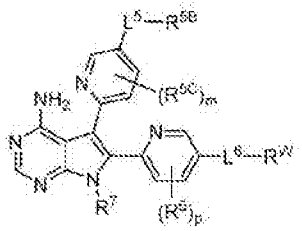
XVII



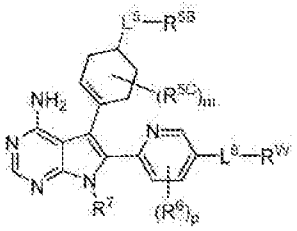
XVIII



XIX



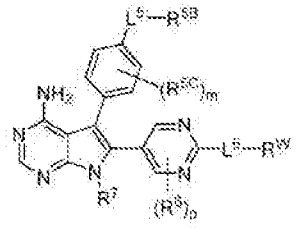
XX



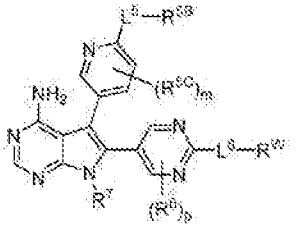
XXI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^6, m, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

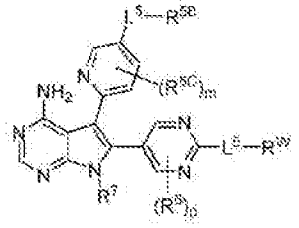
En algunos casos, se describe un compuesto de las fórmulas II, III, IV, o V en donde Cy^6 es pirimidinileno, por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas XXII, XXIII, XXIV, o XXV respectivamente:



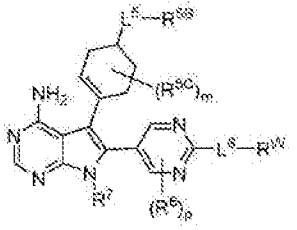
XXII



XXIII



XXIV



XXV

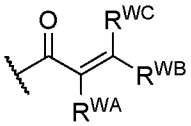
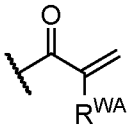
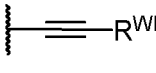
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^A, L^5, L^6, R^{5B}, R^{5C}, R^W, R^6, m, y p está definido en los casos y clases y subclases de la presente.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^5 es -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(R^L)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^5 es -O-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^5 es -C(O)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^5 es -C(O)NH-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^5 es -C(O)N(R^L)-.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^6 es -NH- o -N(R^L)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde L^6 es -NH-.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde m es 0 o 1. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde m es 0. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde m es 1.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde p es 0 o 1. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde p es 0. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde p es 1.

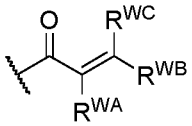
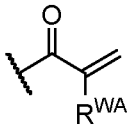
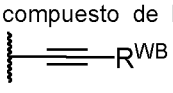
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde R^W es  . En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde R^W es  . En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII, en donde R^W es  .

En algunos casos, se describe un compuesto de XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^5 es -O-, -C(O)-, -C(O)NH-, o -C(O)N(R^L)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^5 es -O-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^5 es -C(O)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^5 es -C(O)NH-. En algunos casos, se describe un compuesto de XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^5 es -C(O)N(R^L)-.

En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^6 es -NH- o -N(R^L)-. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde L^6 es -NH-.

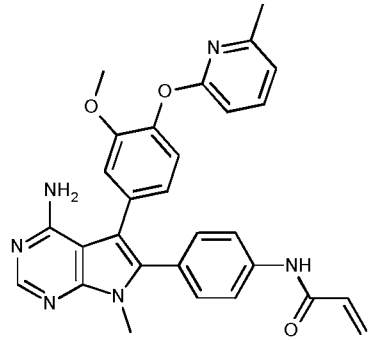
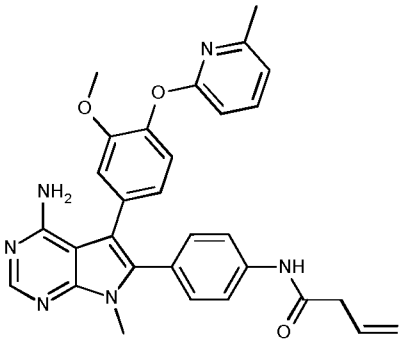
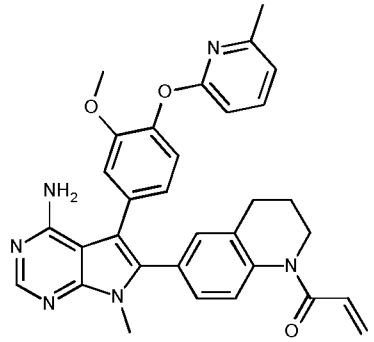
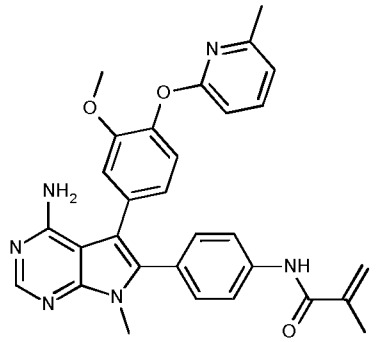
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde m es 0 o 1. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde m es 0. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde m es 1.

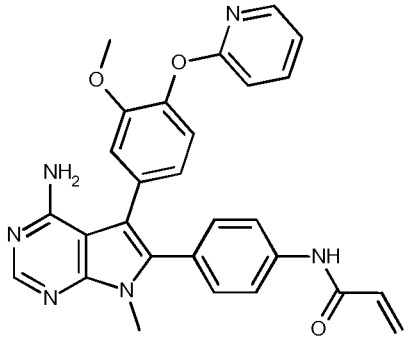
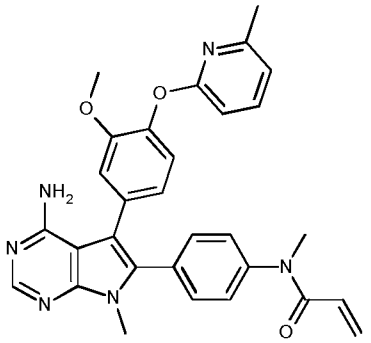
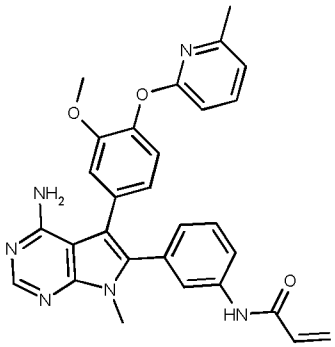
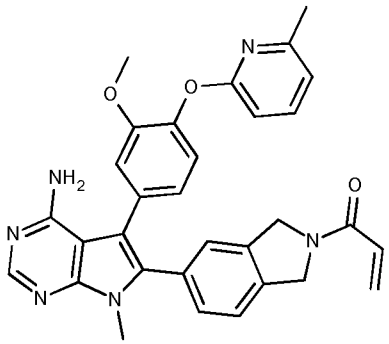
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde p es 0 o 1. En algunos casos, se describe un compuesto de XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde p es 0. En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde p es 1.

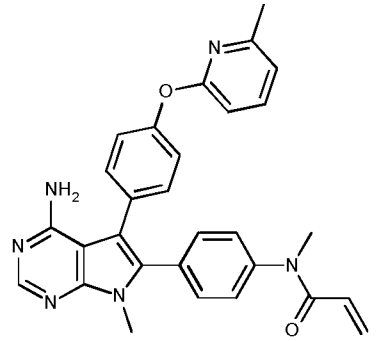
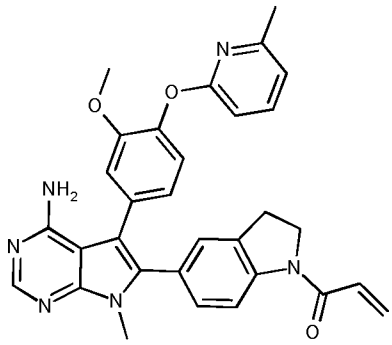
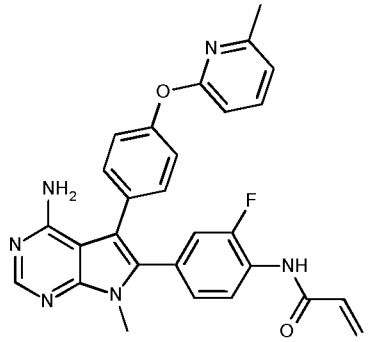
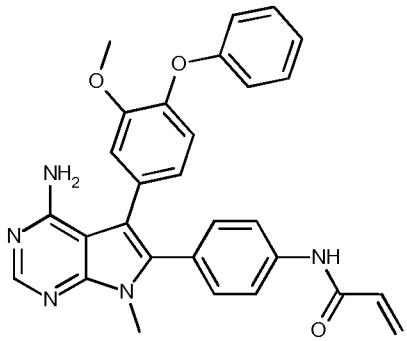
En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde R^W es  . En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde R^W es  . En algunos casos, se describe un compuesto de la fórmula XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, o XXV, en donde R^W es  .

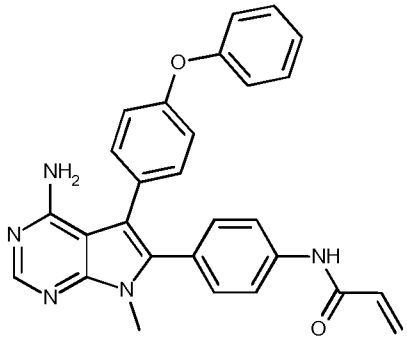
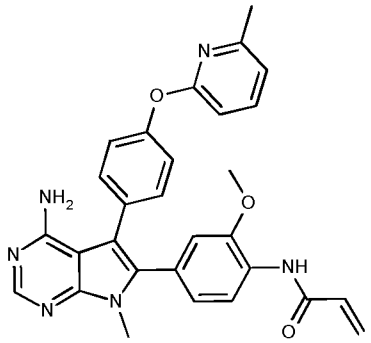
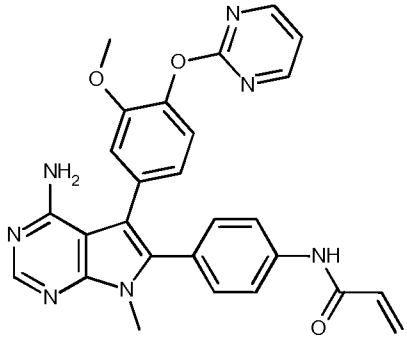
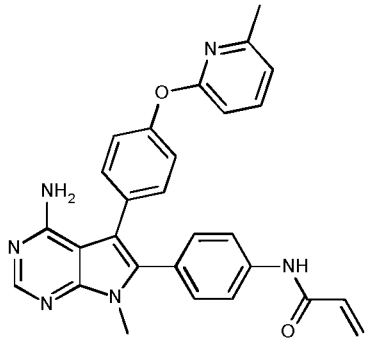
Los ejemplos de compuestos de la presente divulgación incluyen aquellos listados en las tablas y ejemplos en el presente documento y según se reivindica, o una sal, estereoisómero, o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la presente divulgación comprende un compuesto seleccionado entre aquellos listados en la tabla 1, a continuación, y según se reivindica o una sal, estereoisómero, o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la presente divulgación provee un compuesto expuesto en la tabla 1, a continuación, y según se reivindica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación provee un compuesto expuesto en la tabla 1, a continuación, y según se reivindica.

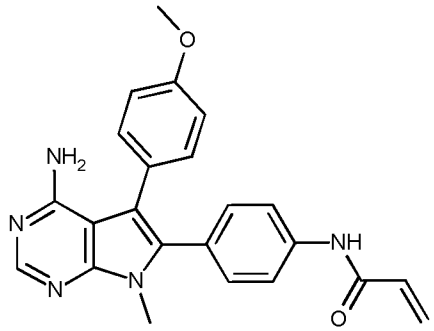
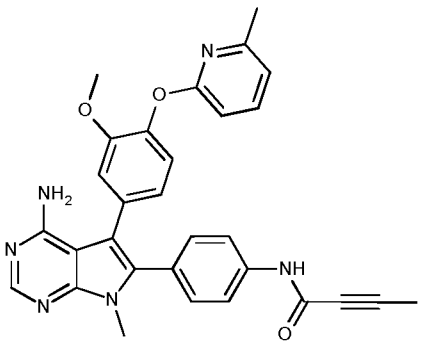
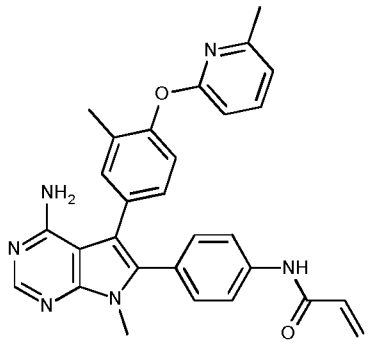
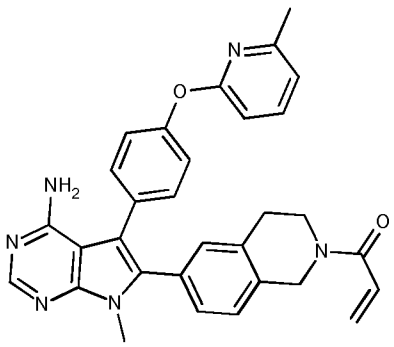
Tabla 1. Compuestos representativos con datos de bioactividad. El compuesto de la invención es el ejemplo 343.

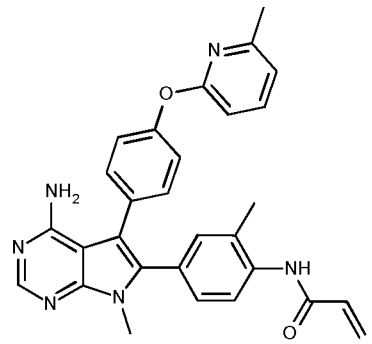
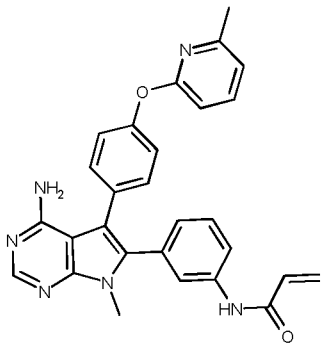
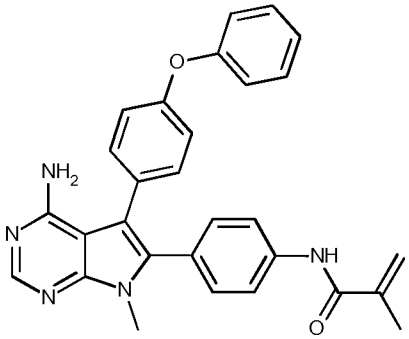
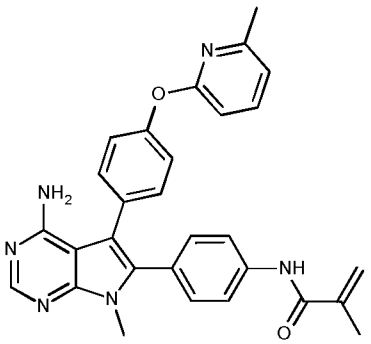
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1		A	A
2		C	
3		A	
4		A	A

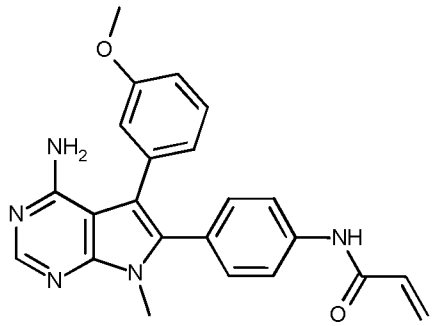
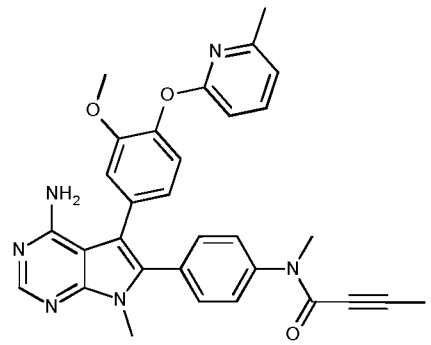
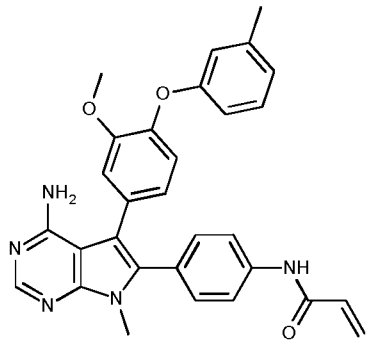
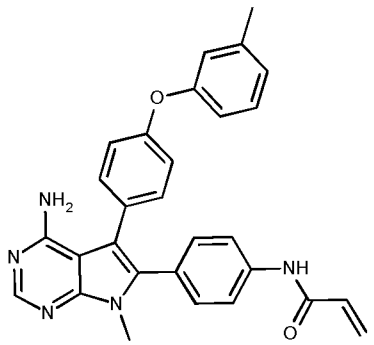
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
5		A	A
6		B	
7		A	
8		A	

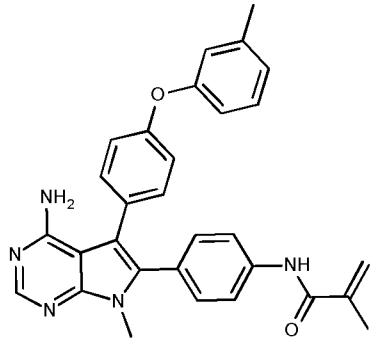
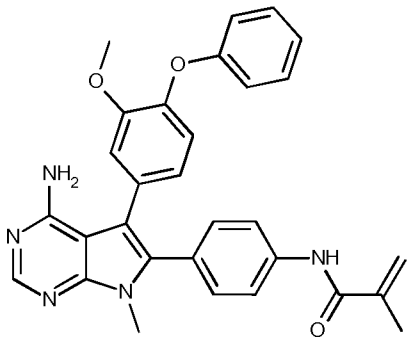
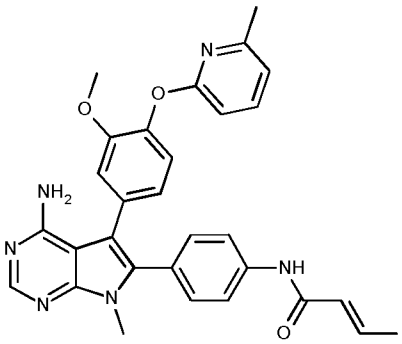
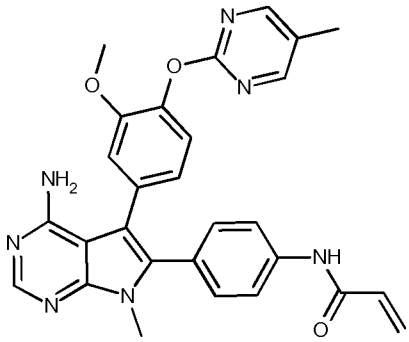
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
9		A	
10		A	
11		A	A
12		A	

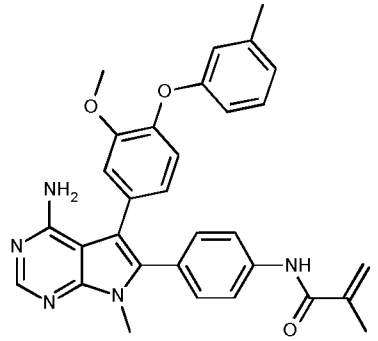
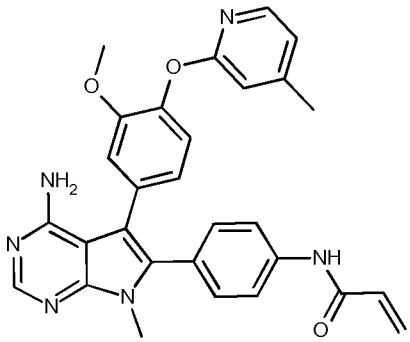
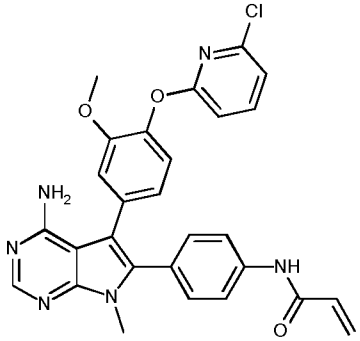
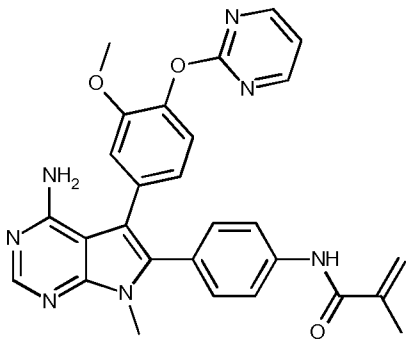
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
13		A	
14		A	A
15		A	A
16		A	A

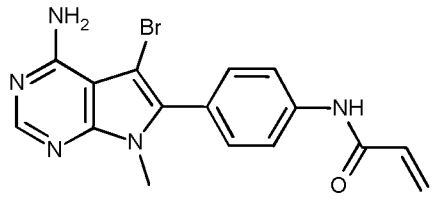
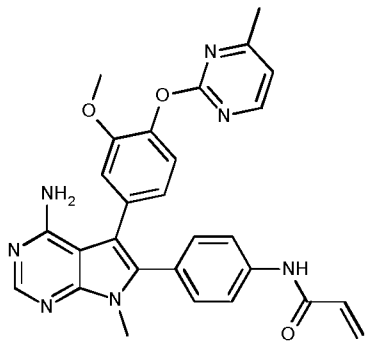
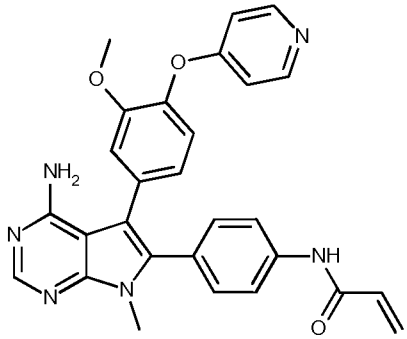
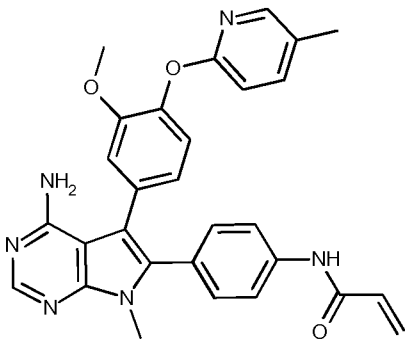
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
17		A	
18		A	A
19		A	
20		B	

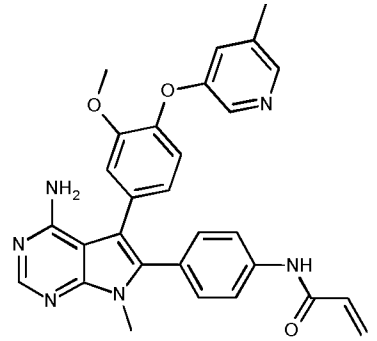
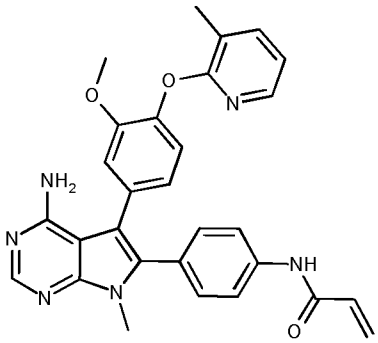
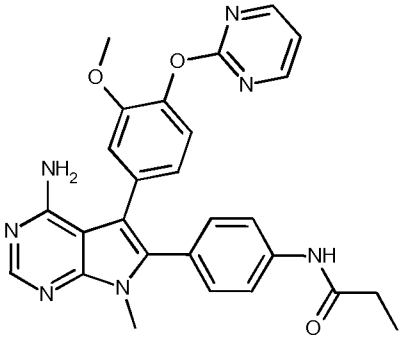
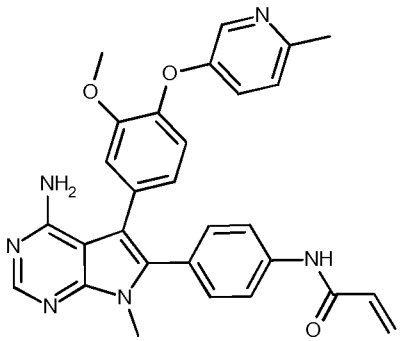
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
21		A	
22		A	
23		C	
24		A	A

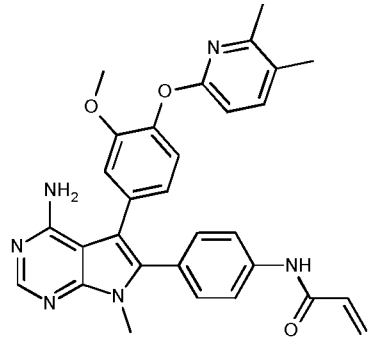
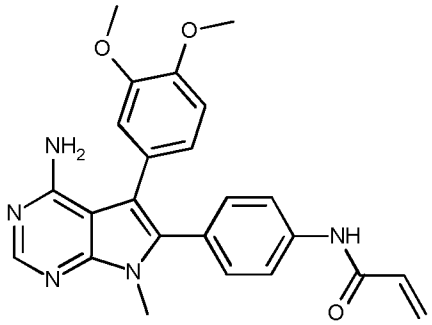
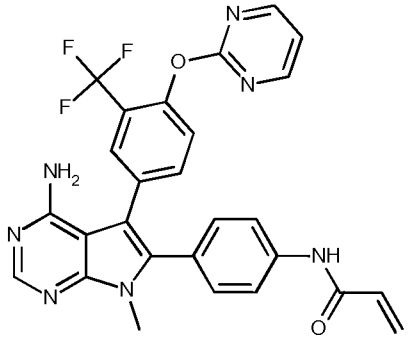
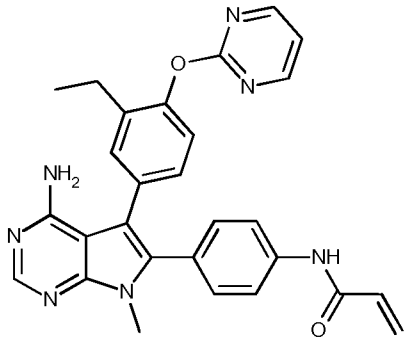
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
25		A	
26		A	
27		A	
28		A	

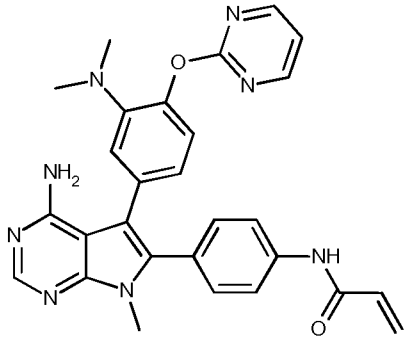
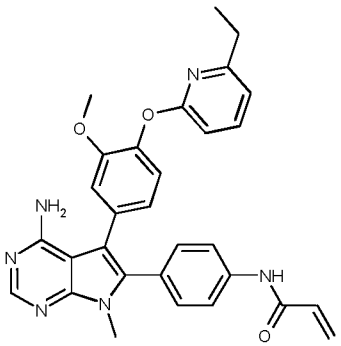
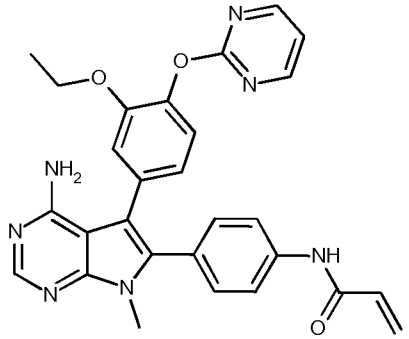
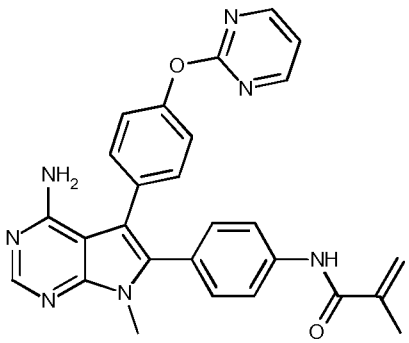
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
29		C	
30		C	
31		A	A
32		A	A

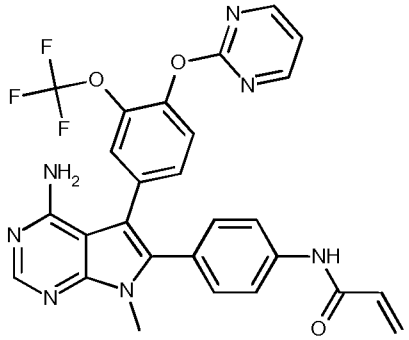
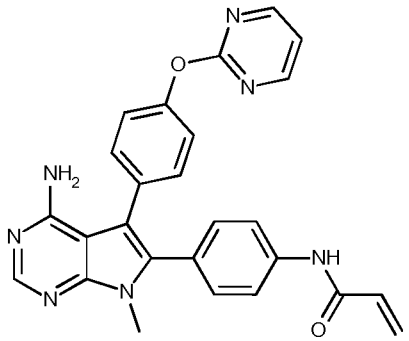
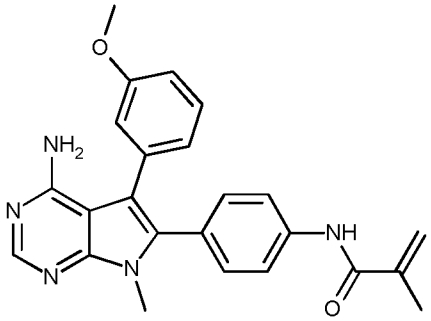
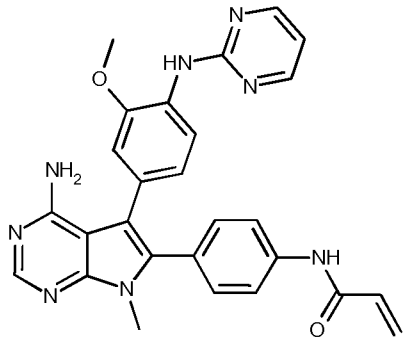
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
33		C	
34		A	
35		A	A
36		C	B

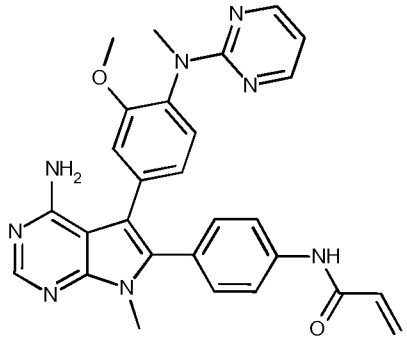
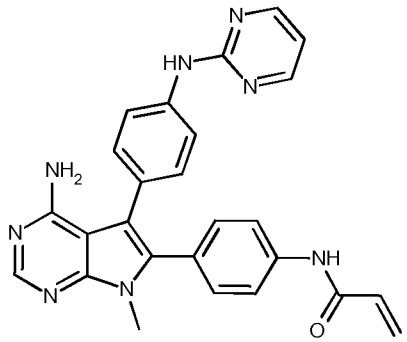
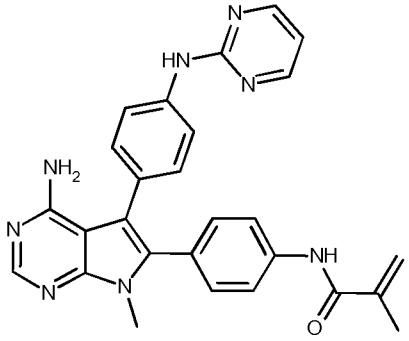
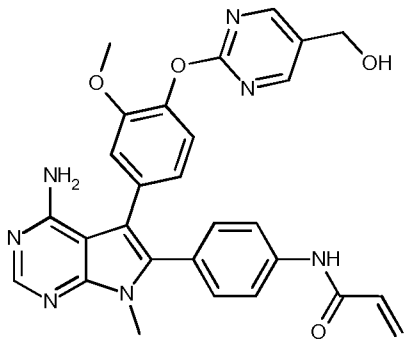
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
37		A	
38		A	A
39		B	
40		A	

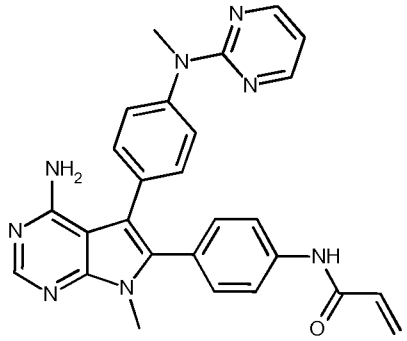
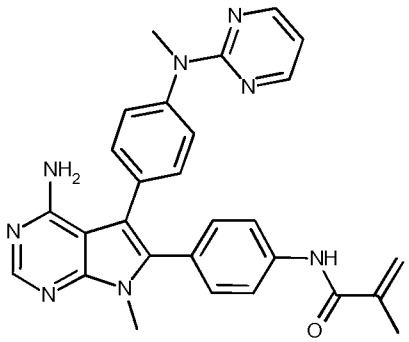
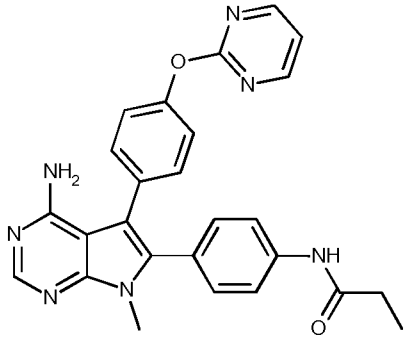
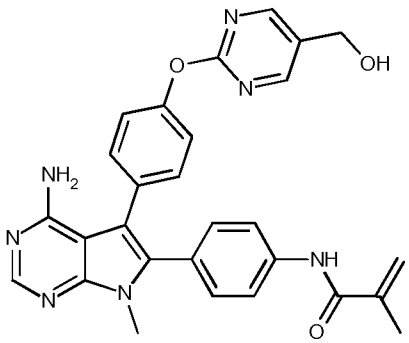
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
41		A	
42		A	
43		D	
44		A	

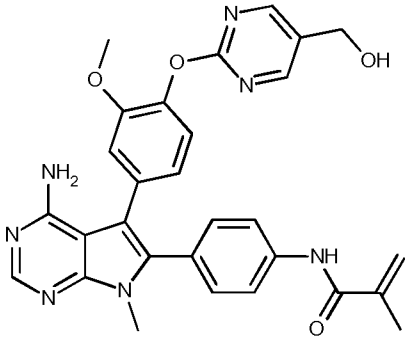
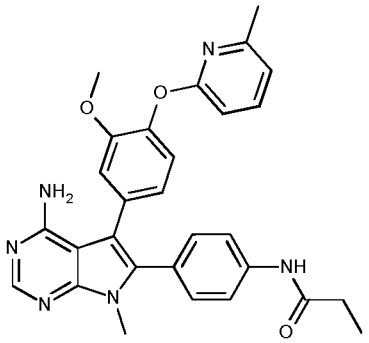
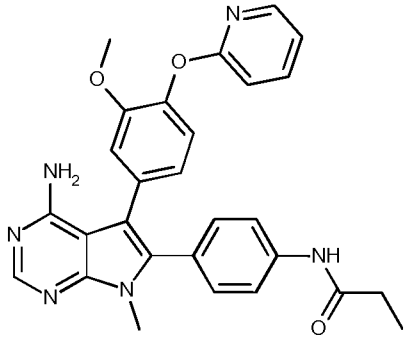
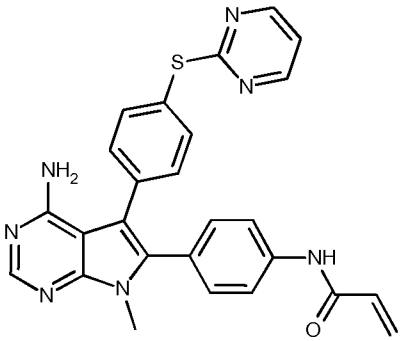
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
45		A	A
46		A	
47		A	A
48		A	A

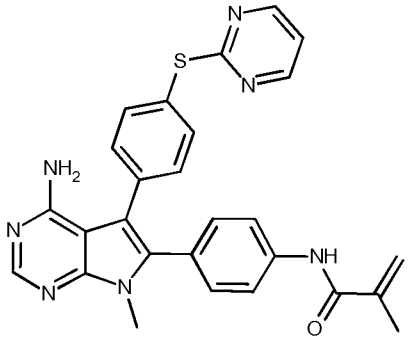
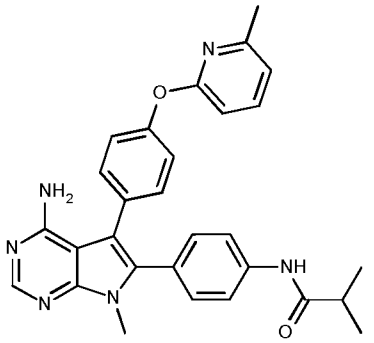
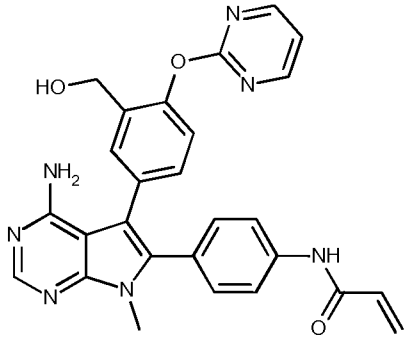
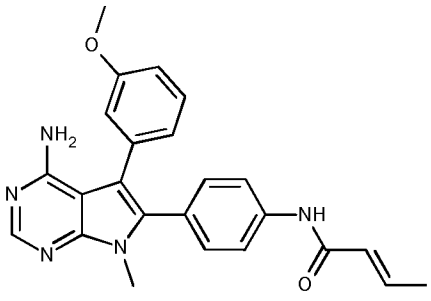
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
49		A	A
50		A	A
51		A	A
52		A	

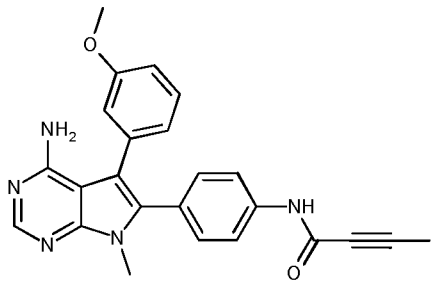
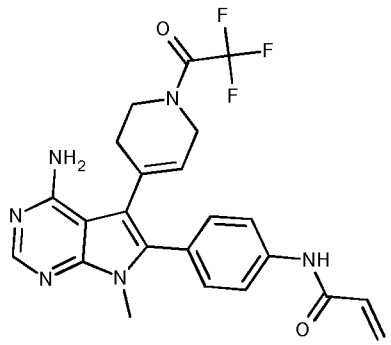
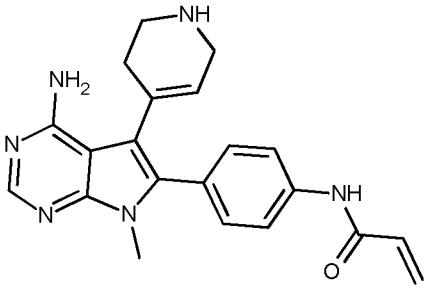
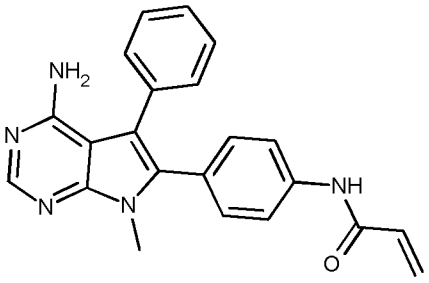
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
53		A	A
54		A	A
55		C	
56		A	

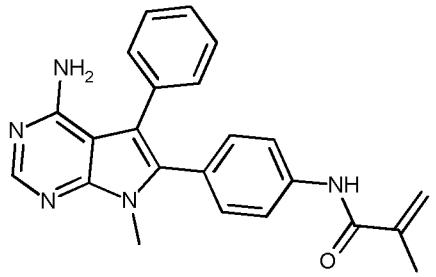
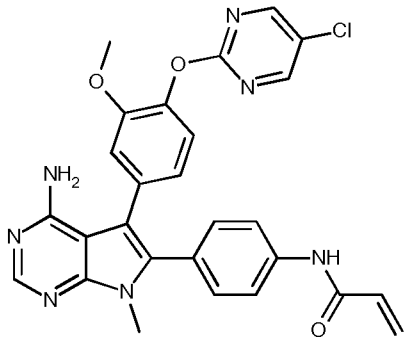
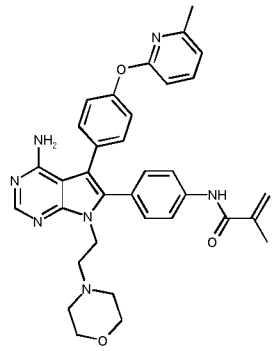
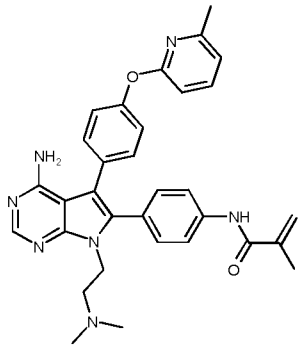
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
57		B	
58		A	
59		B	
60		A	C

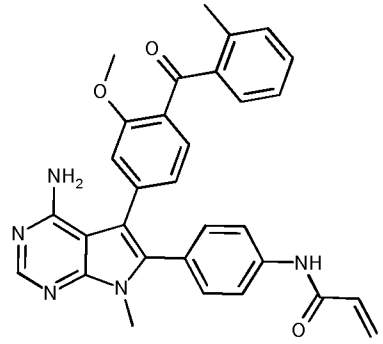
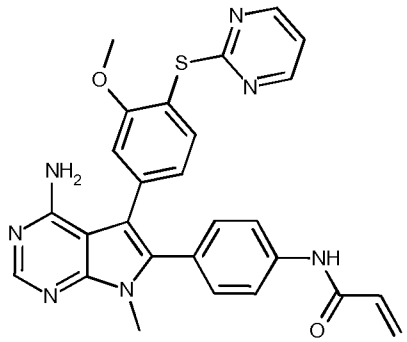
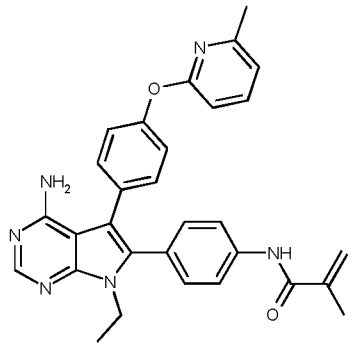
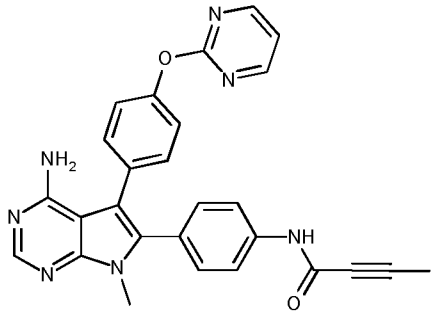
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
61		A	
62		D	
63		D	
64		D	

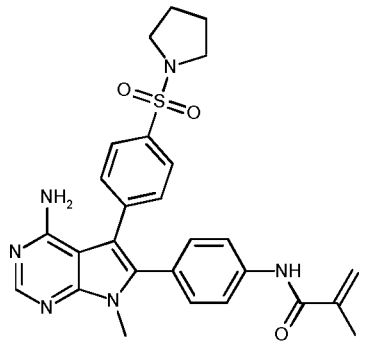
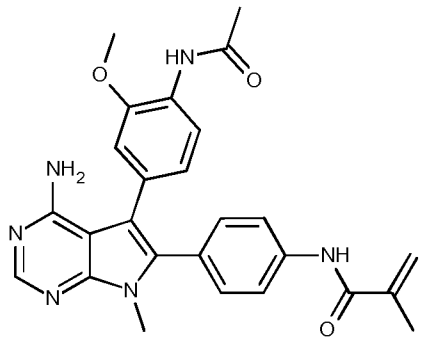
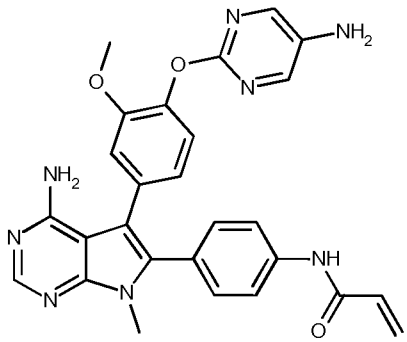
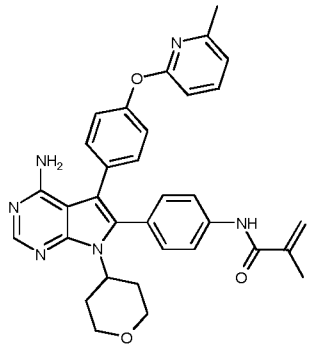
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
65		D	
66		D	
67		D	
68		A	

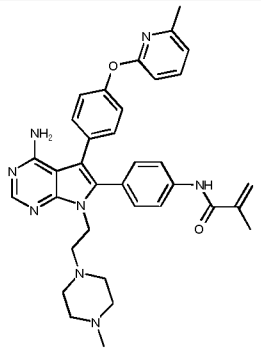
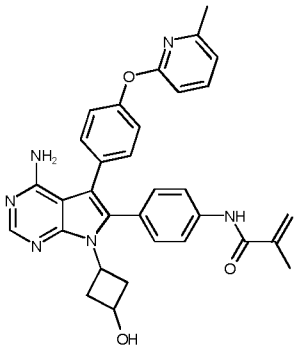
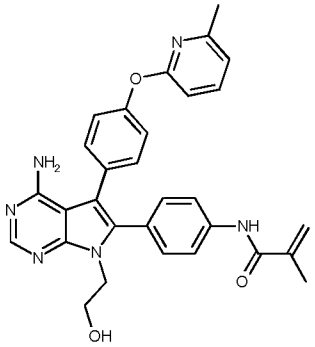
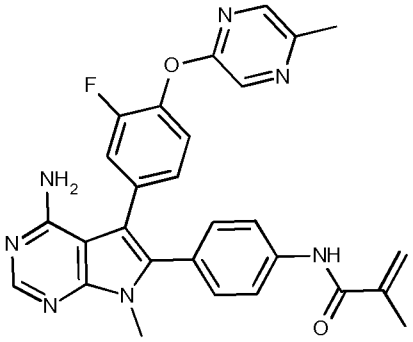
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
69		C	C
70		C	C
71		C	
72		C	

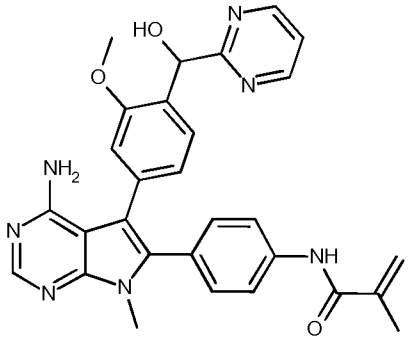
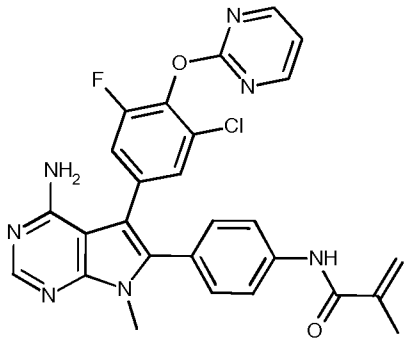
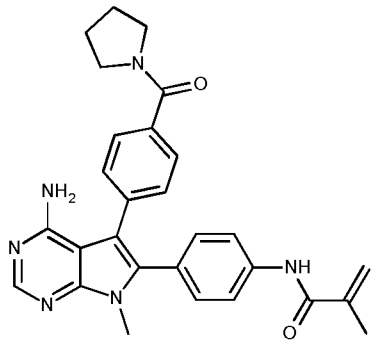
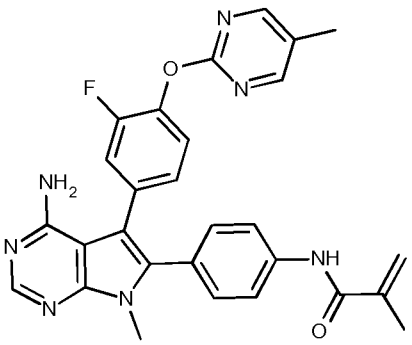
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
73		B	
74		C	
75		C	
76		B	

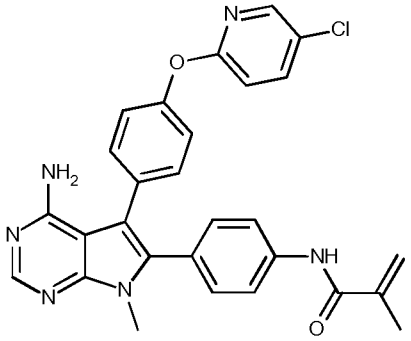
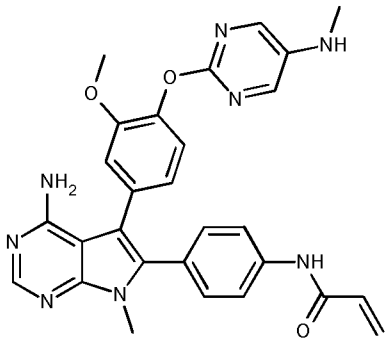
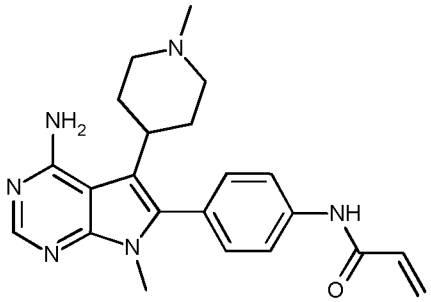
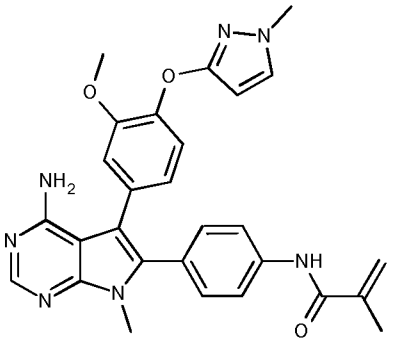
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
77			
78		A	A
79		B	
80		B	

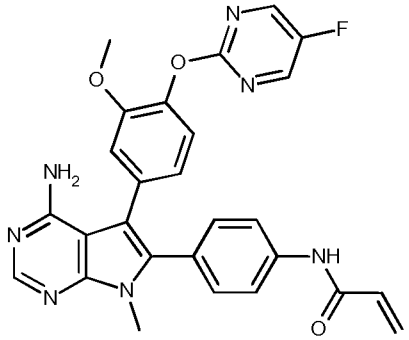
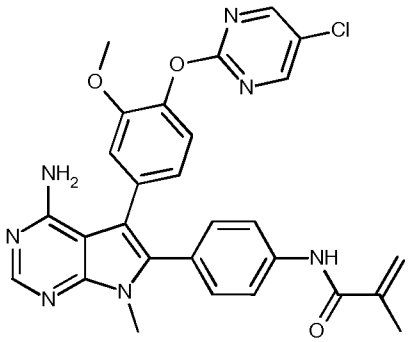
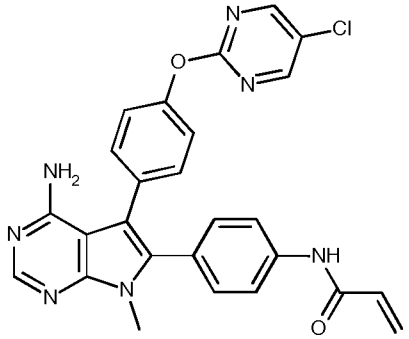
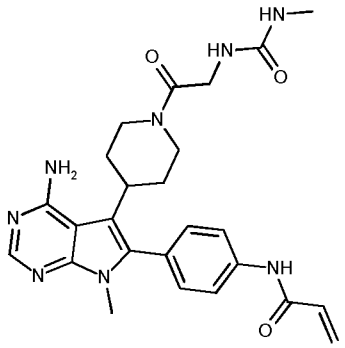
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
81		A	
82		A	
83		A	A
84		A	

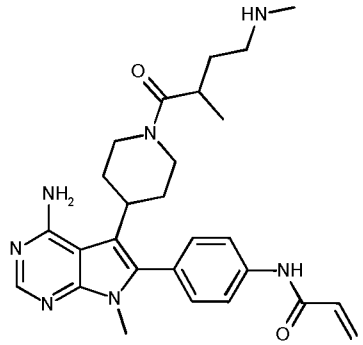
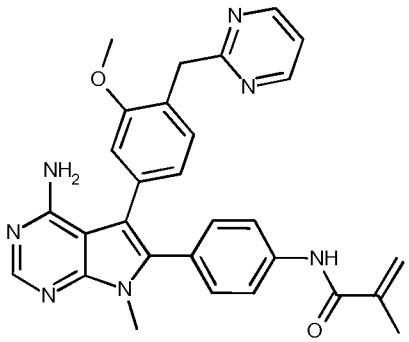
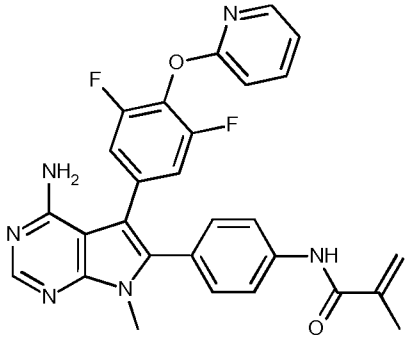
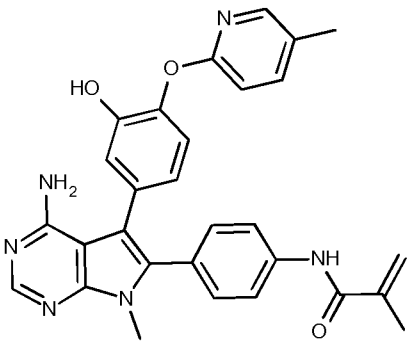
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
85		B	
86		D	C
87		A	
88		B	

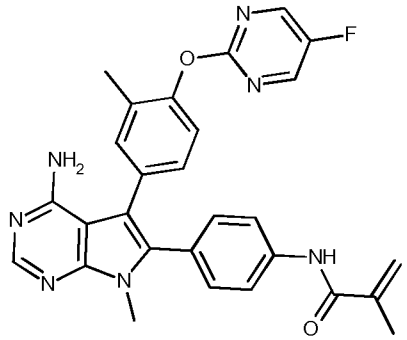
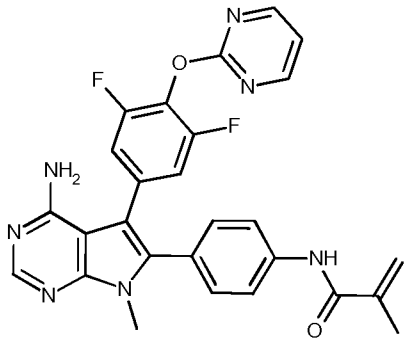
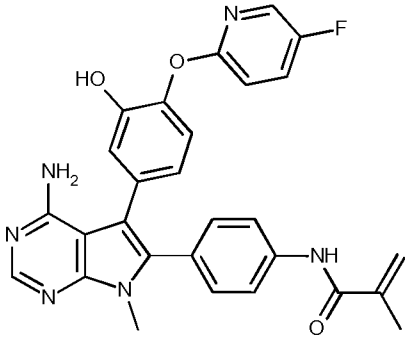
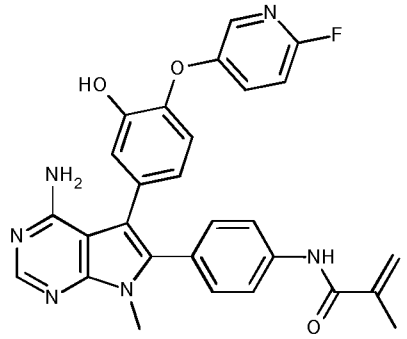
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
89		A	
90		A	A
91		A	A
92		D	

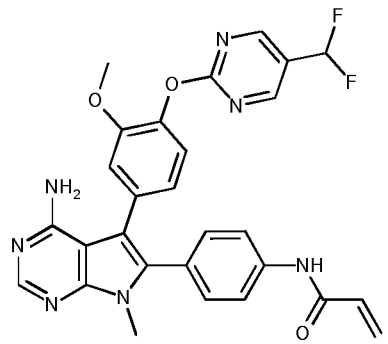
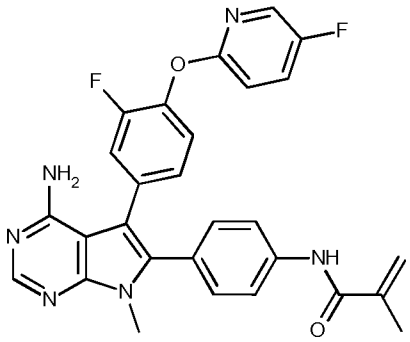
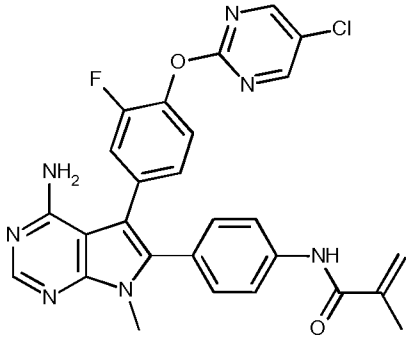
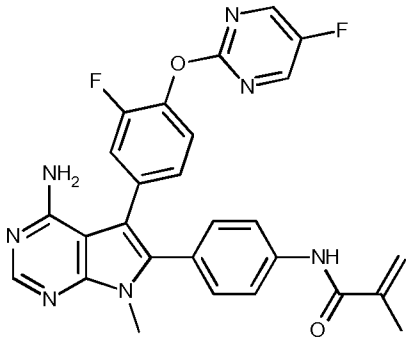
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
93		C	
94		A	A
95		B	A
96		A	A

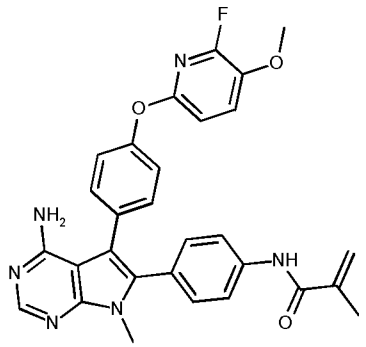
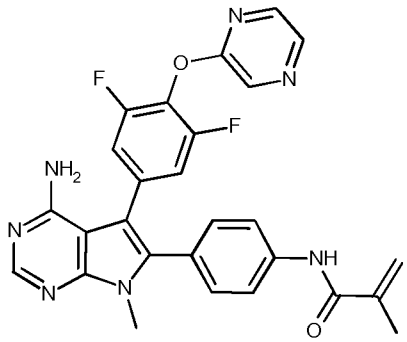
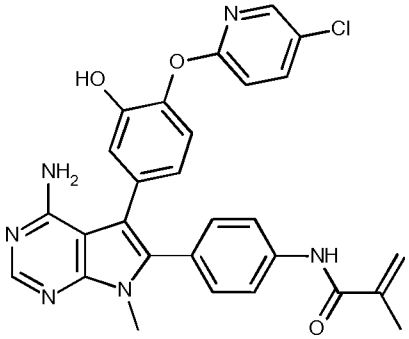
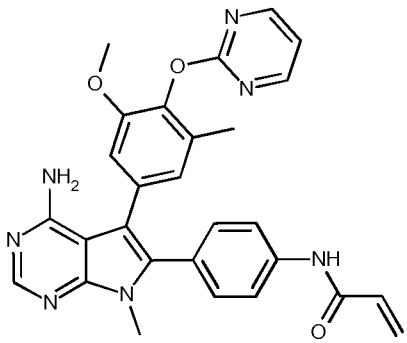
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
97		C	
98		A	A
99		D	
100		C	B

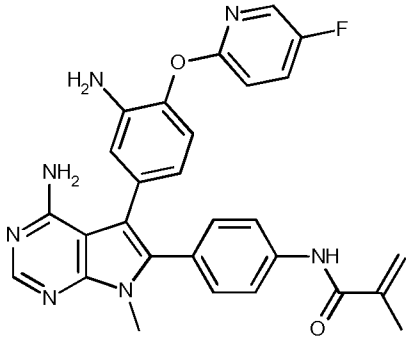
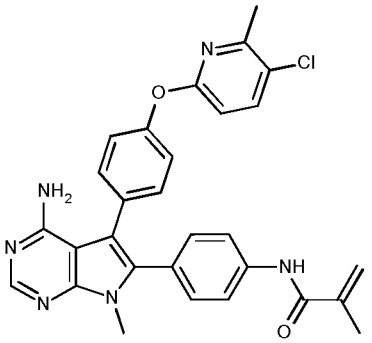
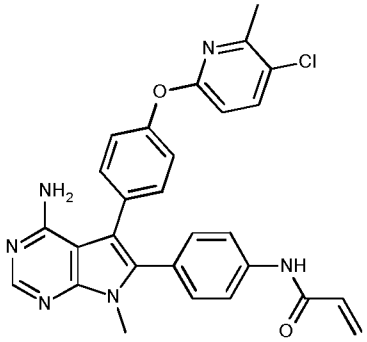
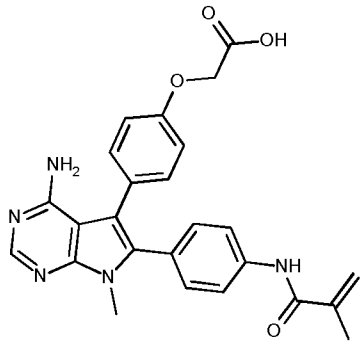
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
101		A	A
102		B	
103		A	A
104		D	

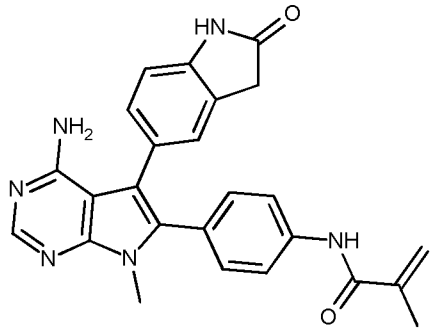
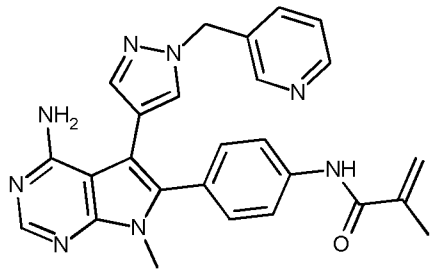
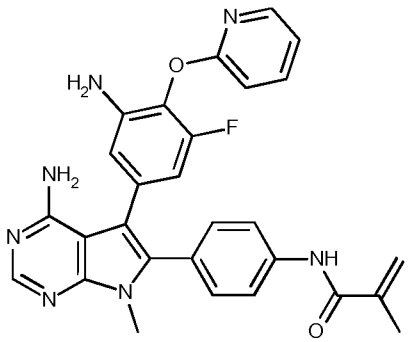
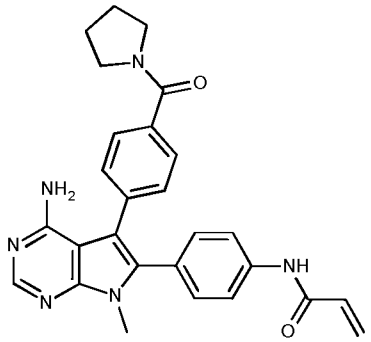
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
105		C	
106		D	
107		C	
108		D	

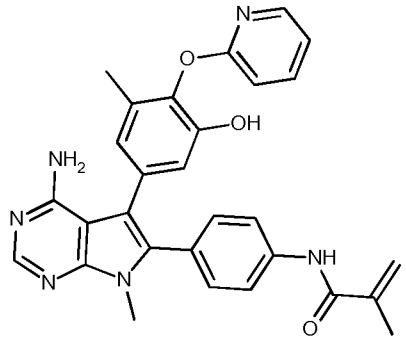
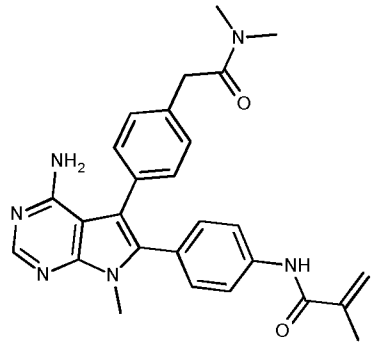
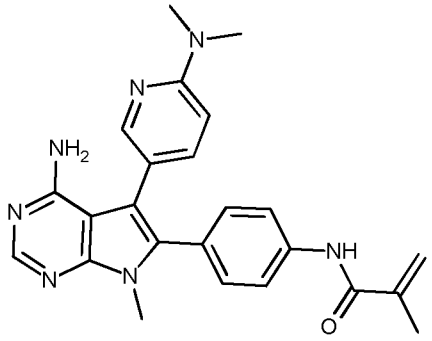
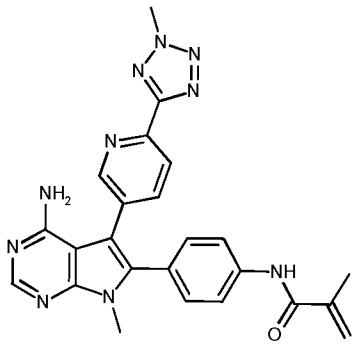
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
109		B	
110		A	A
111		D	
112		D	

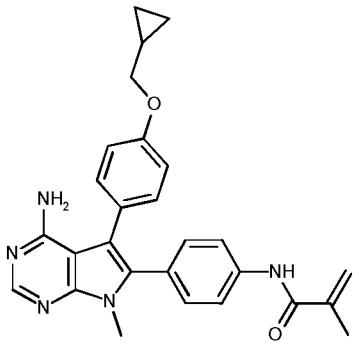
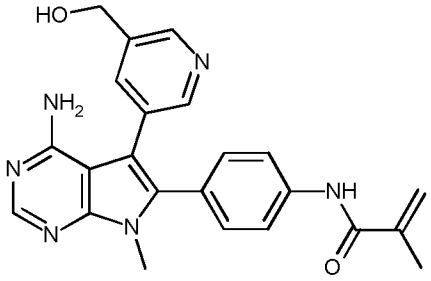
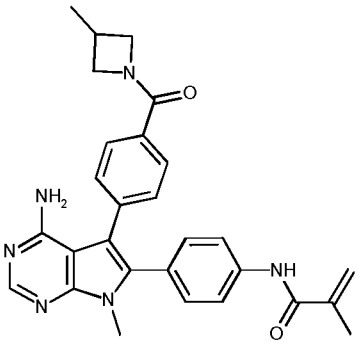
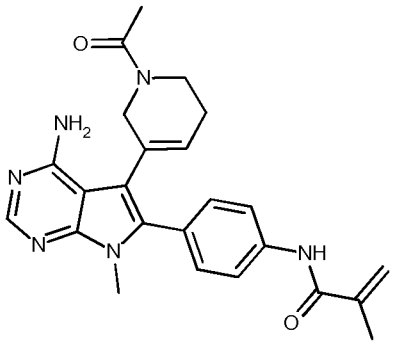
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
113		A	A
114		C	B
115		C	
116		A	A

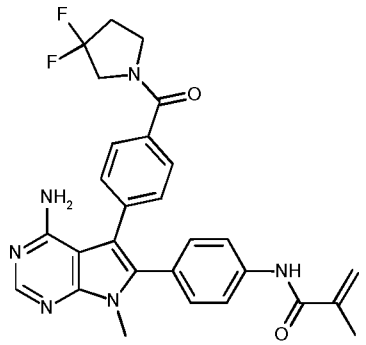
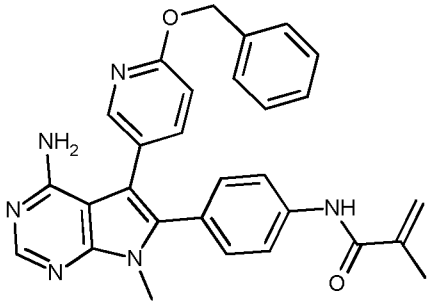
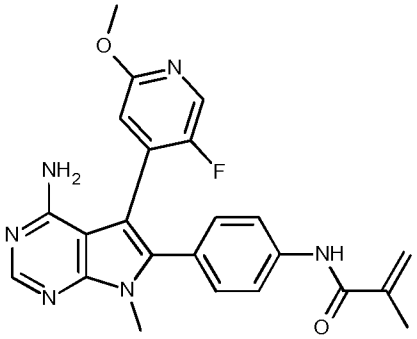
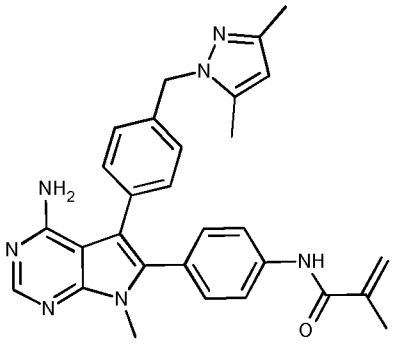
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
117		C	B
118		D	
119		D	
120		A	A

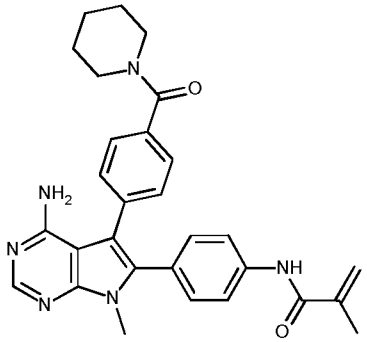
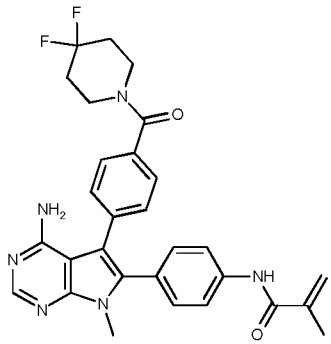
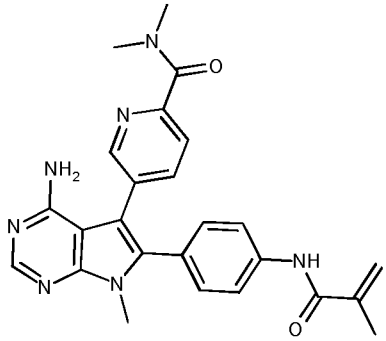
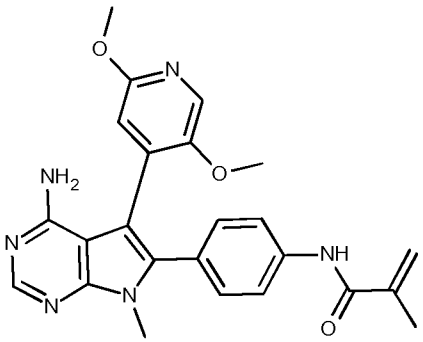
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
121			
122		C	
123		A	A
124		D	

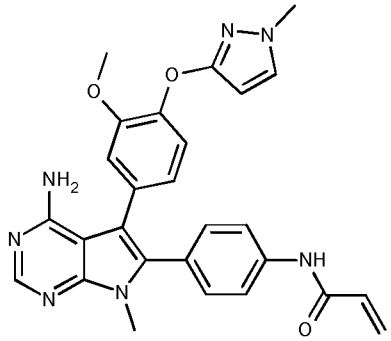
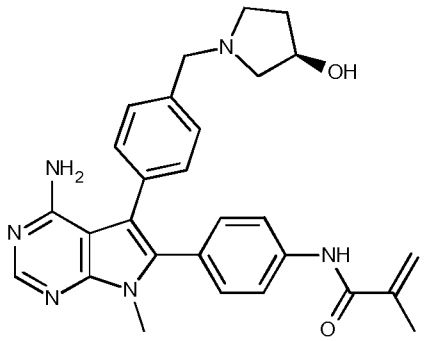
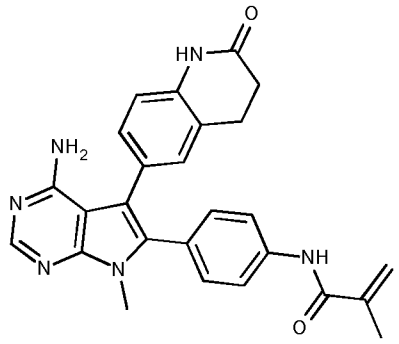
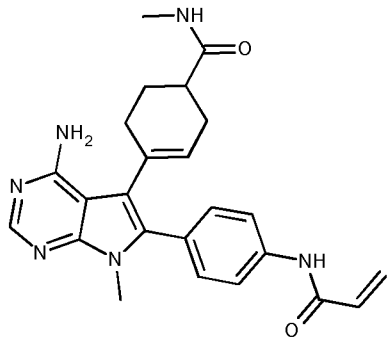
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
125		D	
126		D	
127		B	
128		A	A

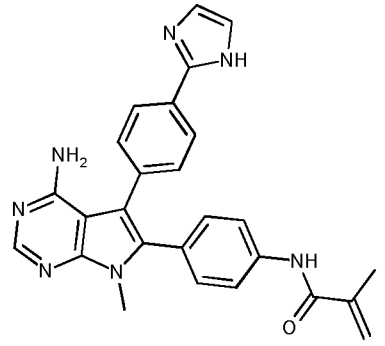
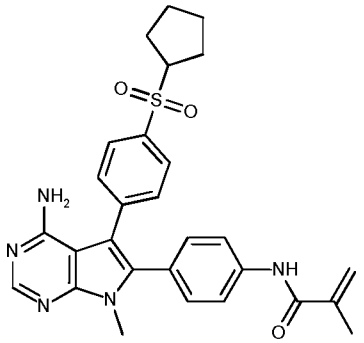
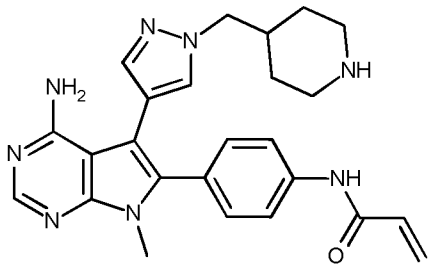
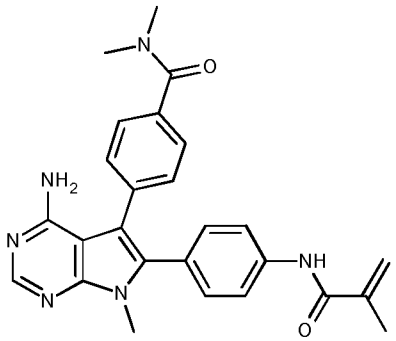
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
129		C	
130		D	
131		D	
132		D	

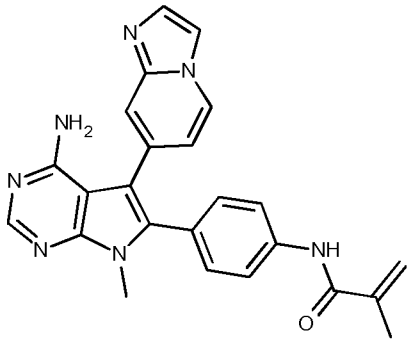
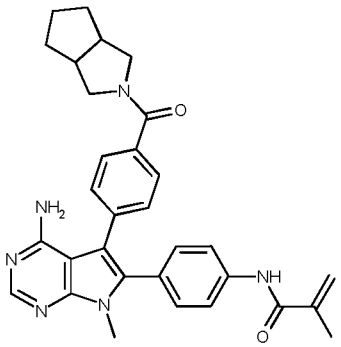
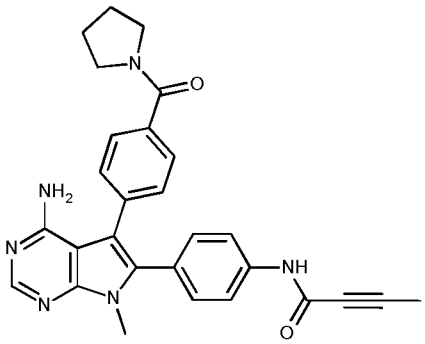
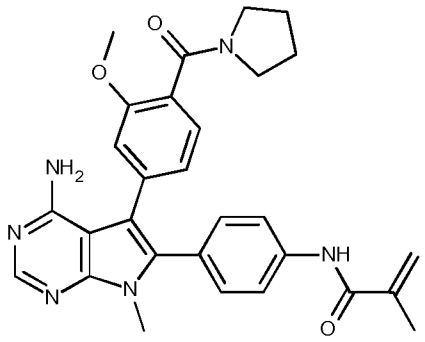
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
133		B	
134		D	
135		C	B
136		D	

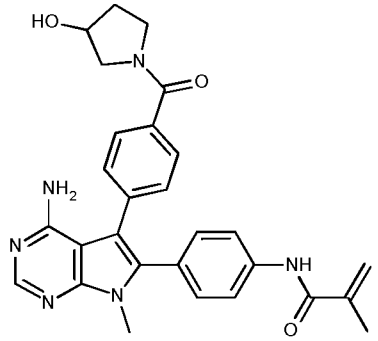
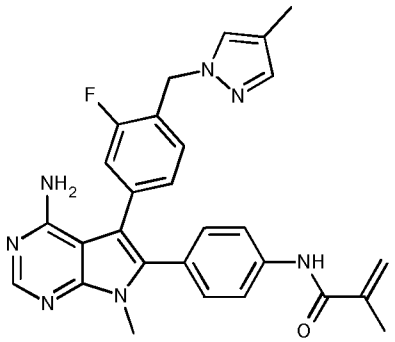
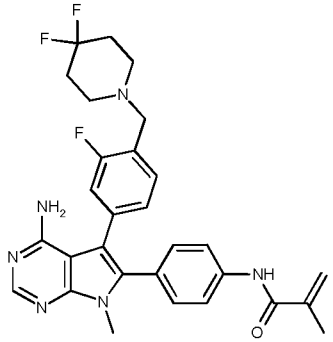
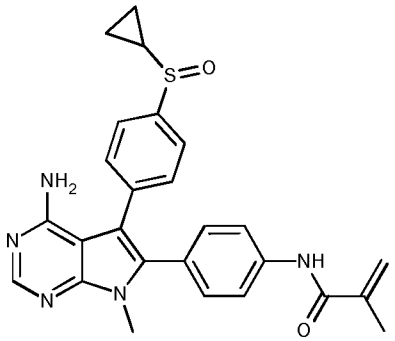
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
137		C	A
138		D	
139		D	
140		C	B

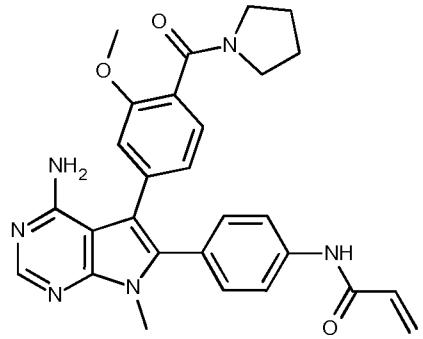
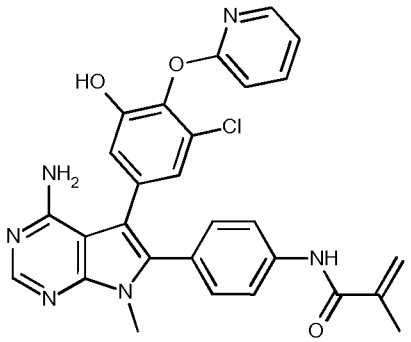
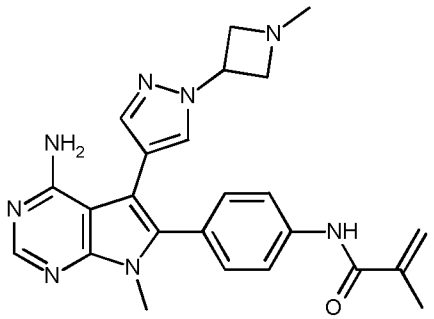
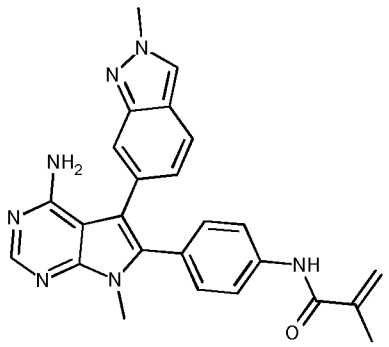
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
141		A	A
142		D	
143		D	C
144		D	

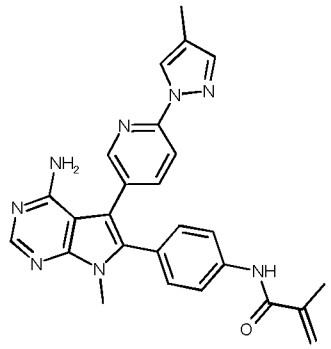
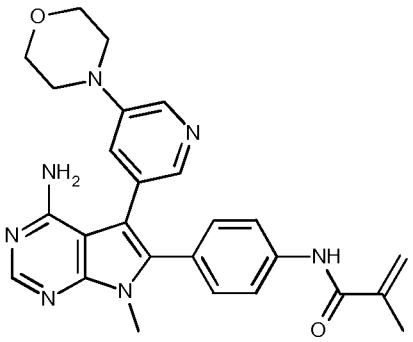
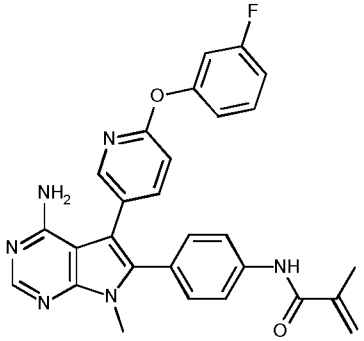
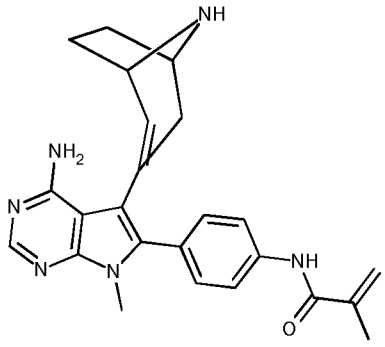
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
145		A	A
146		D	
147		D	
148		A	A

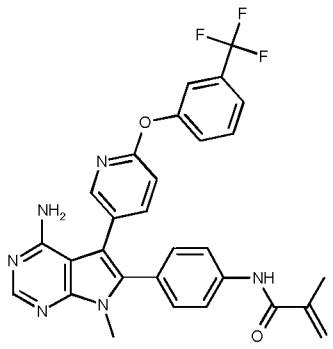
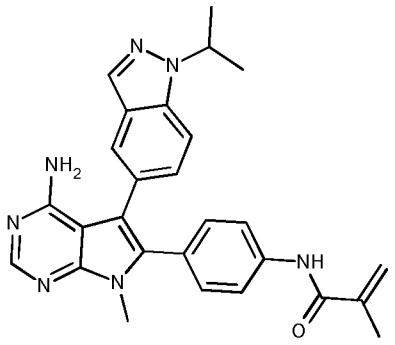
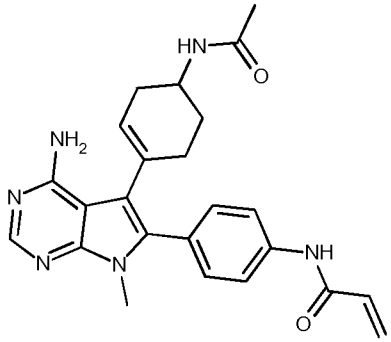
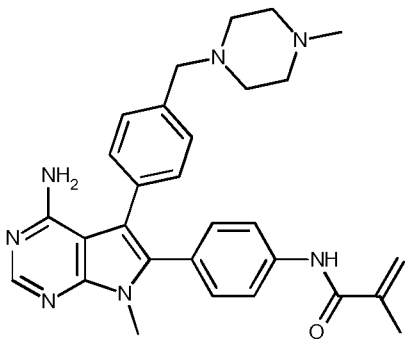
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
149		C	
150		A	A
151		C	
152		C	C

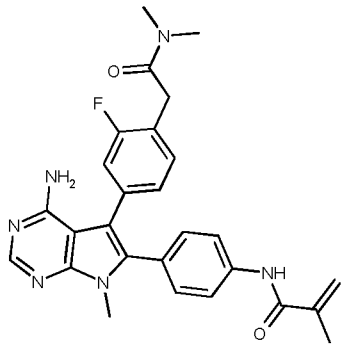
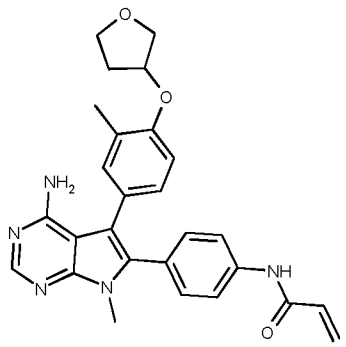
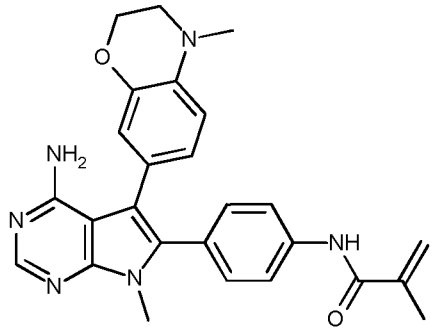
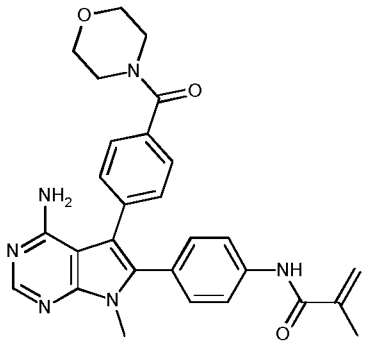
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
153		D	
154		B	A
155		A	A
156		C	B

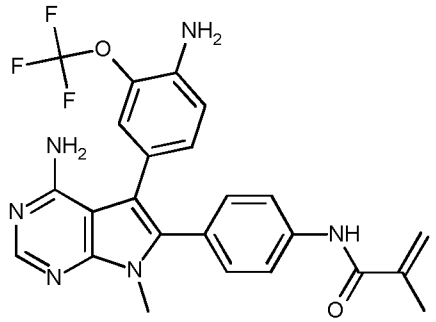
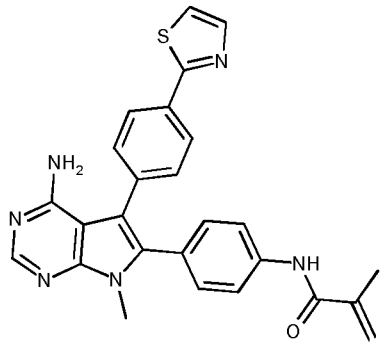
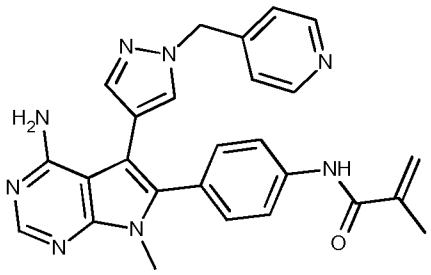
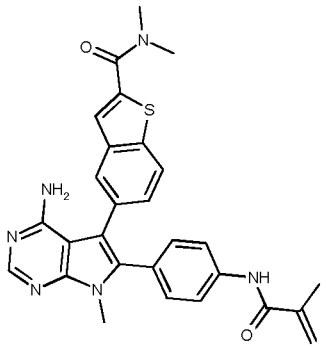
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
157		C	C
158		D	
159		D	
160		C	C

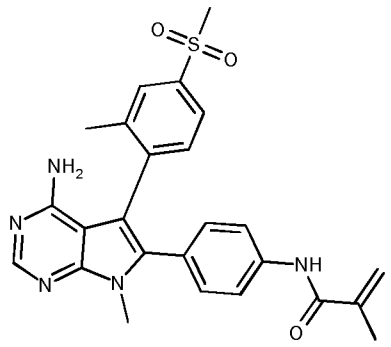
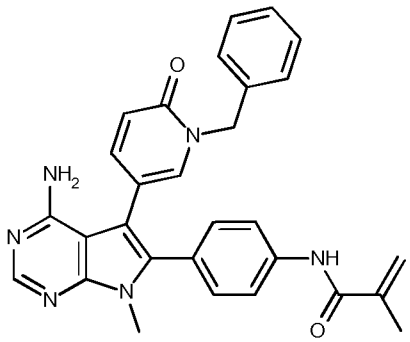
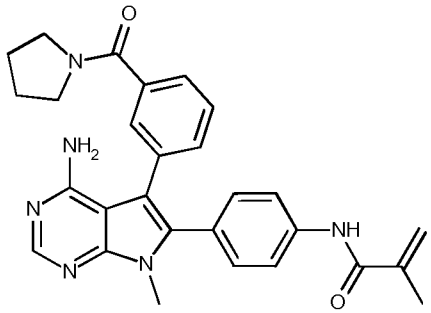
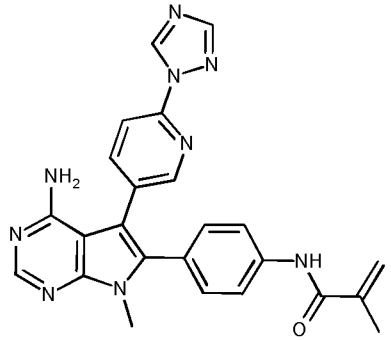
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
161		A	A
162		C	
163		D	
164		B	

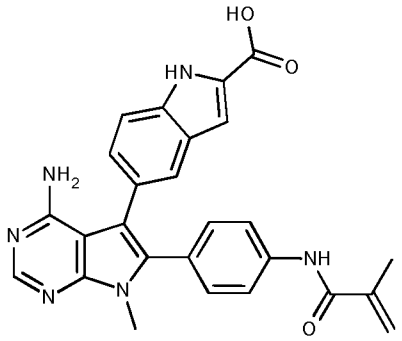
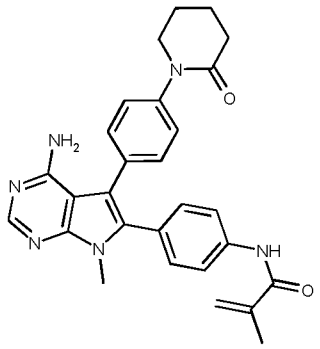
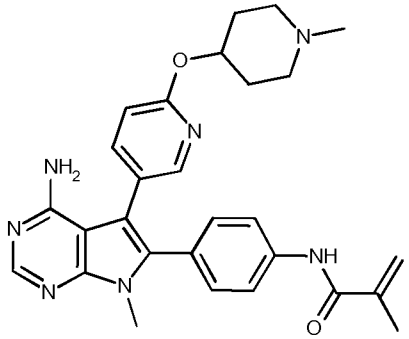
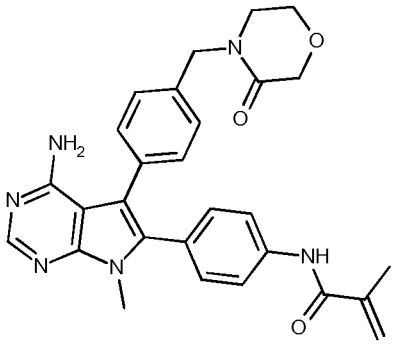
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
165		C	
166		D	C
167		D	B
168		B	

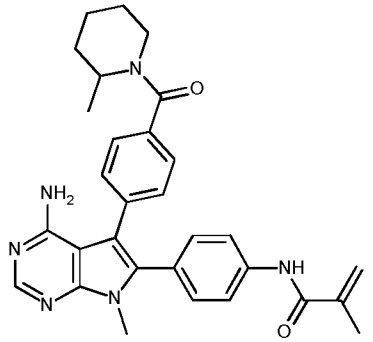
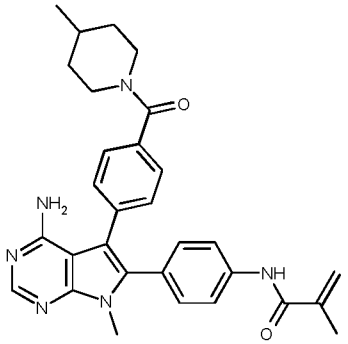
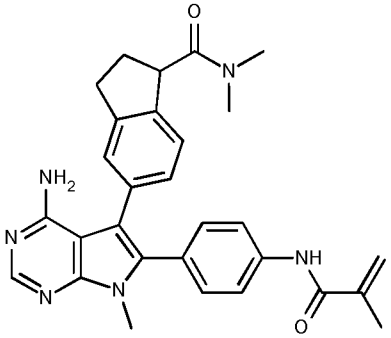
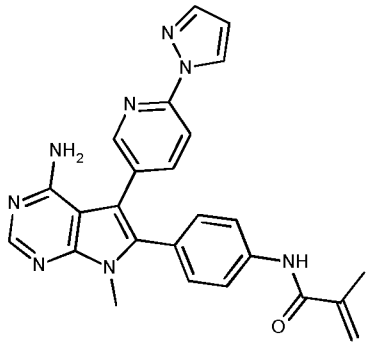
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
169		D	C
170		C	
171		B	C
172		D	

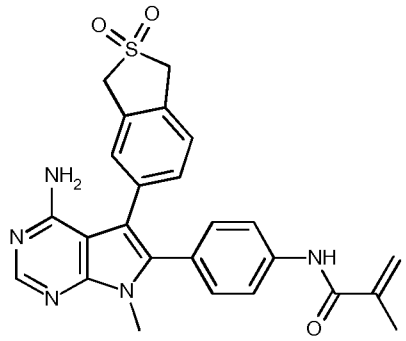
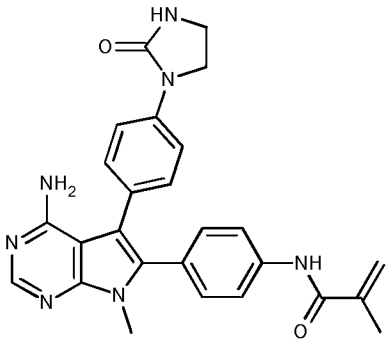
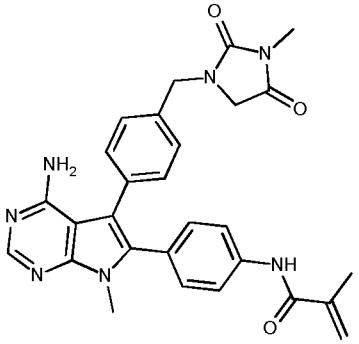
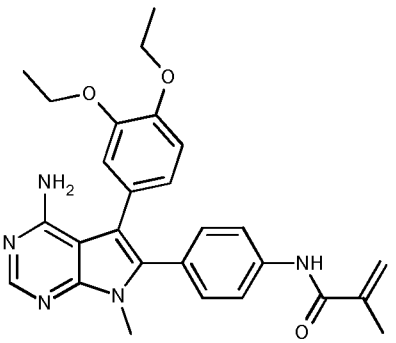
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
173		D	
174		A	A
175		A	
176		D	C

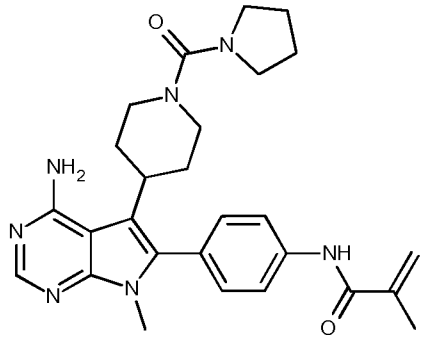
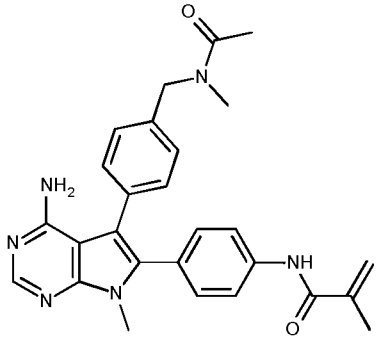
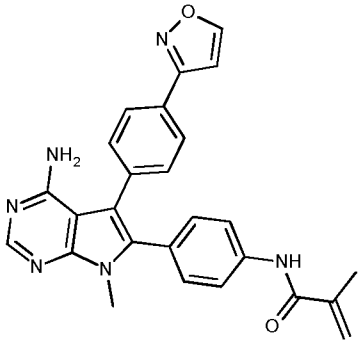
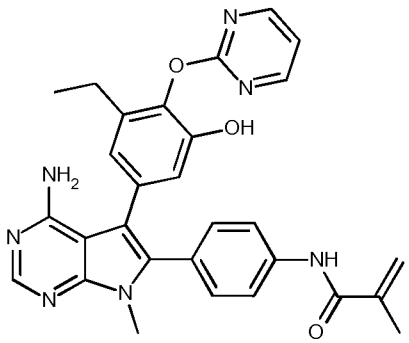
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
177		D	
178		C	
179		D	
180		C	B

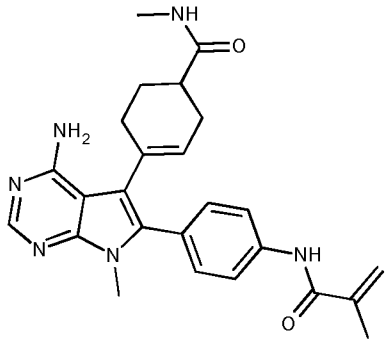
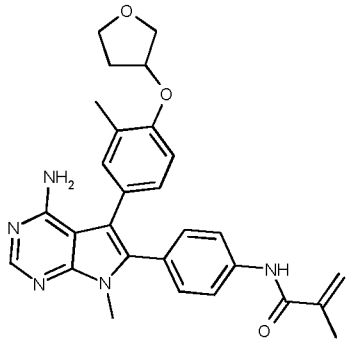
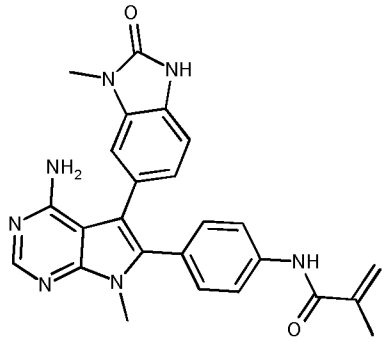
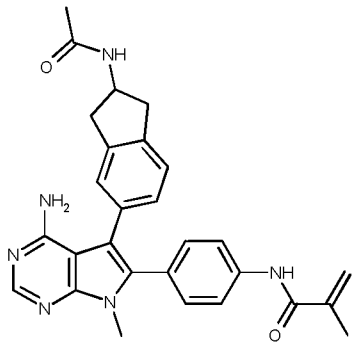
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
181		D	
182		D	
183		D	
184		D	

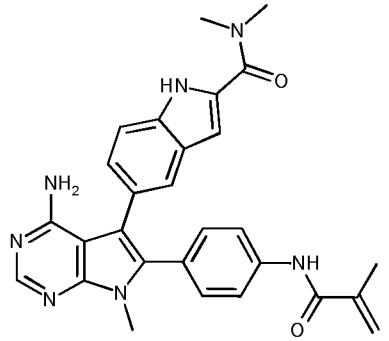
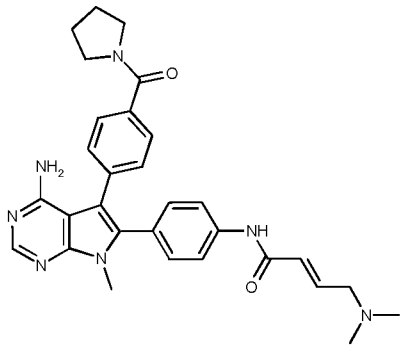
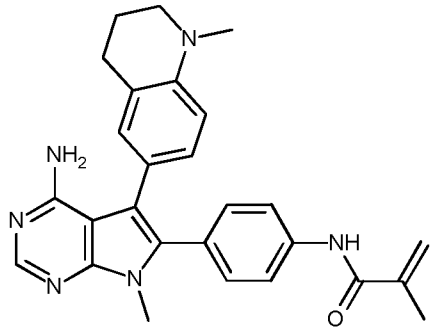
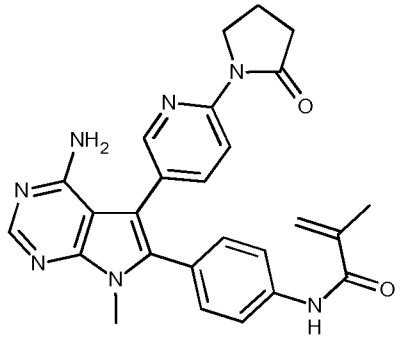
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
185		D	
186		D	C
187		D	
188		D	C

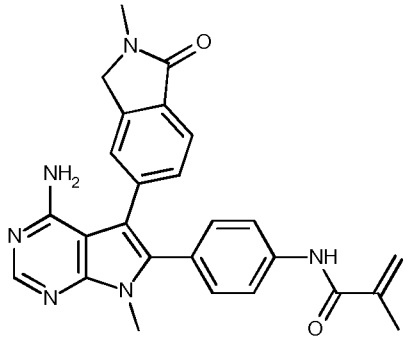
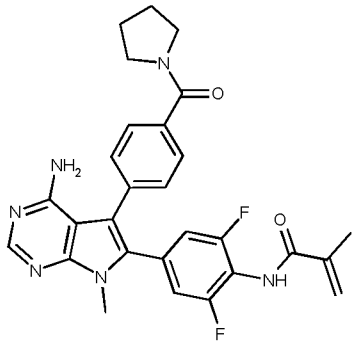
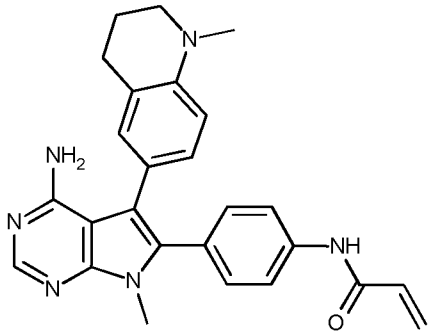
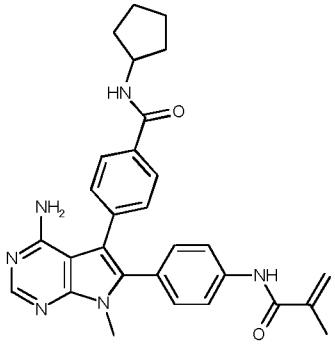
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
189		A	A
190		D	C
191		D	
192		D	

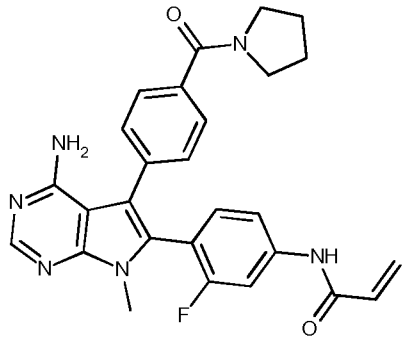
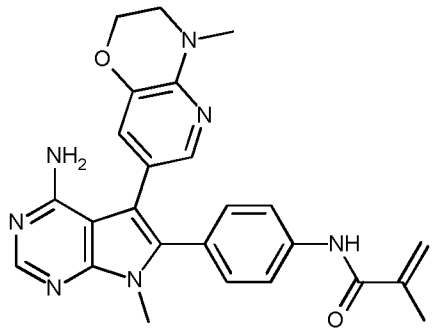
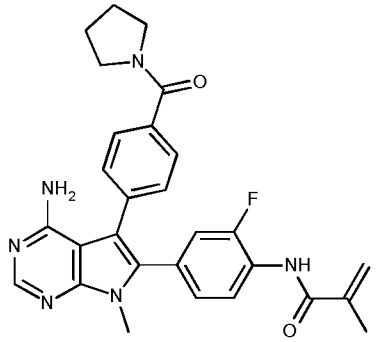
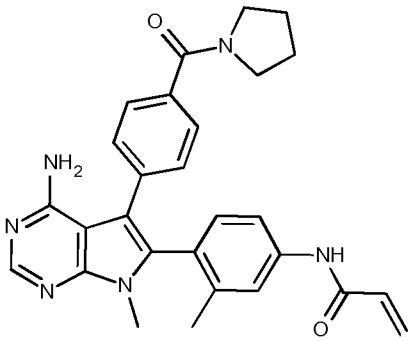
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
193		D	
194		C	C
195			
196		D	

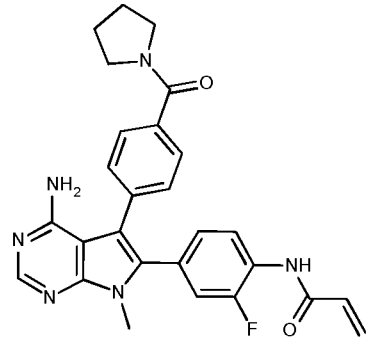
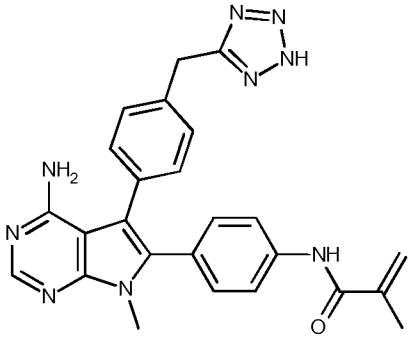
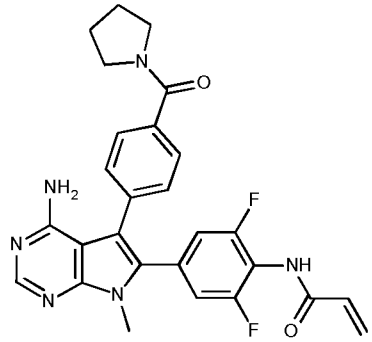
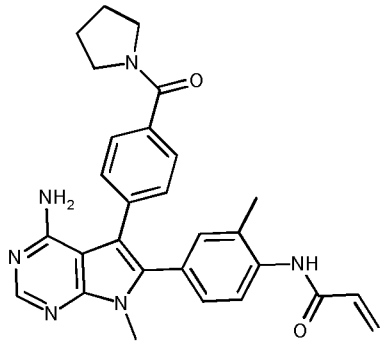
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
197		D	C
198		D	
199		C	C
200		D	

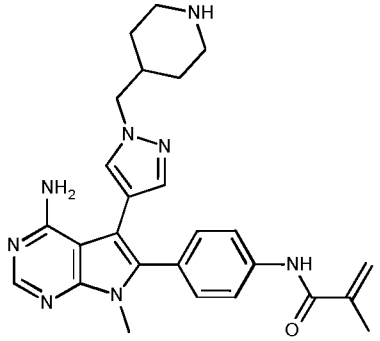
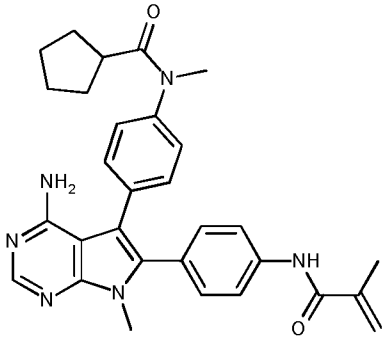
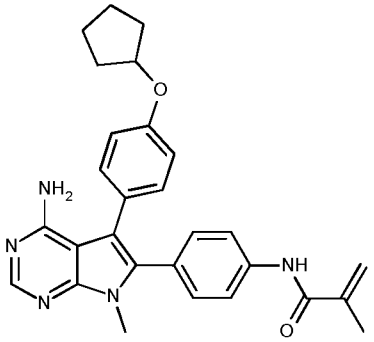
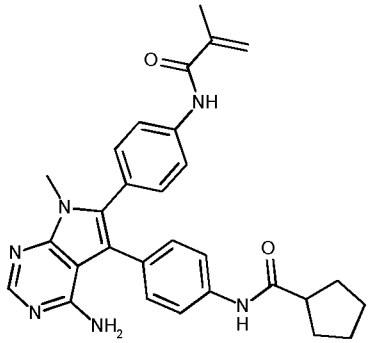
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
201		D	C
202		C	B
203		D	
204		D	

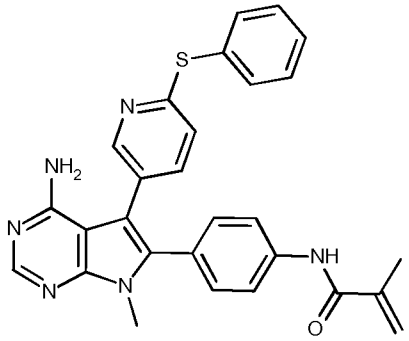
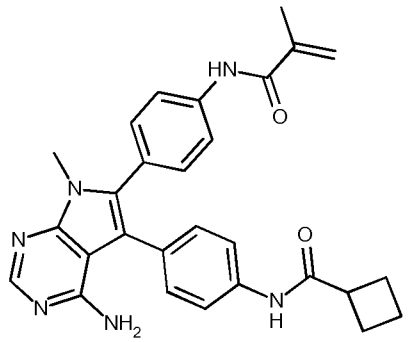
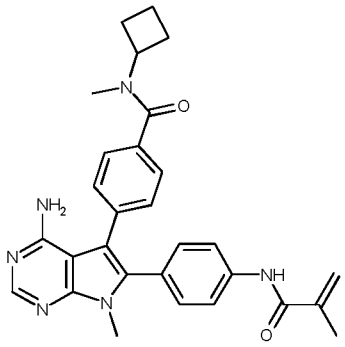
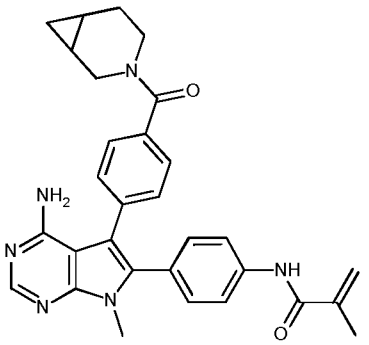
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
205		D	
206		A	B
207		C	C
208		D	

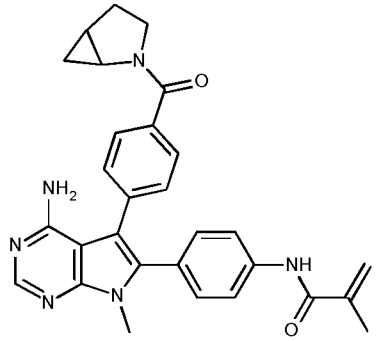
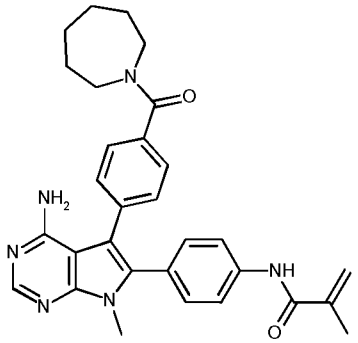
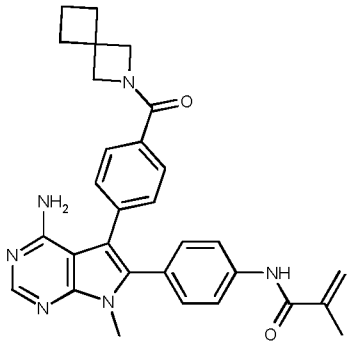
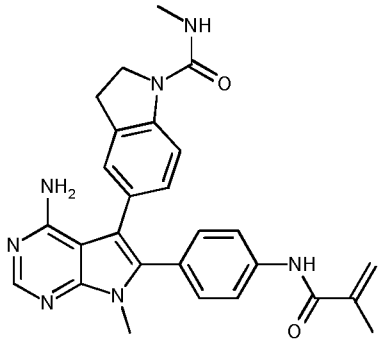
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
209		D	
210		D	C
211		A	A
212		A	A

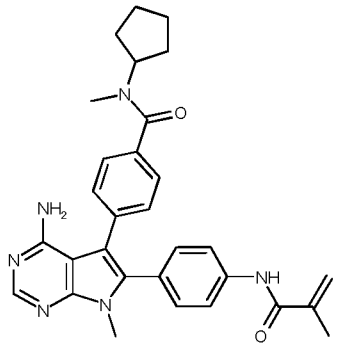
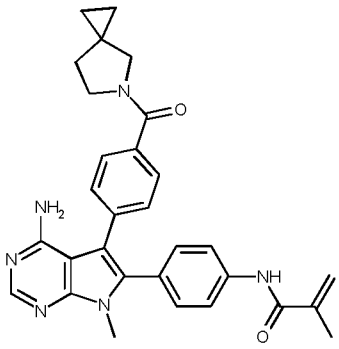
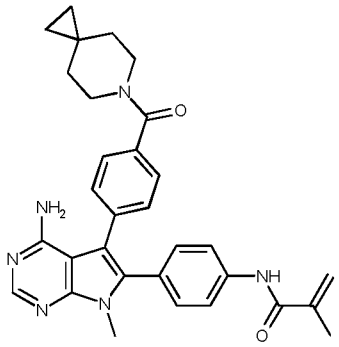
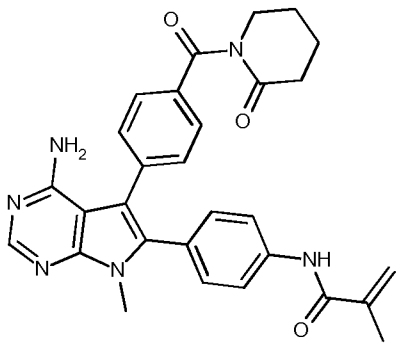
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
213		A	A
214		B	
215		C	C
216		A	A

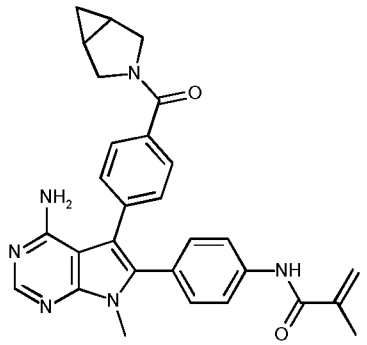
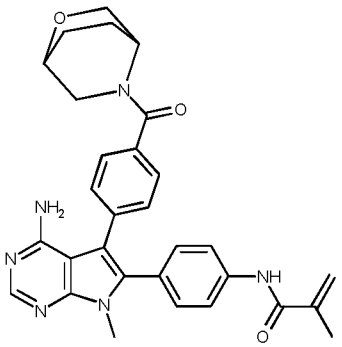
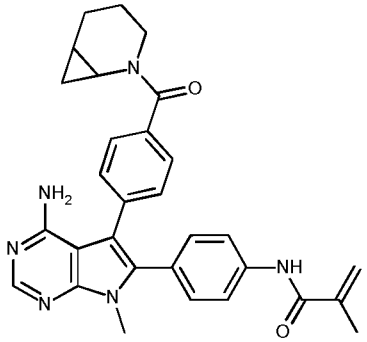
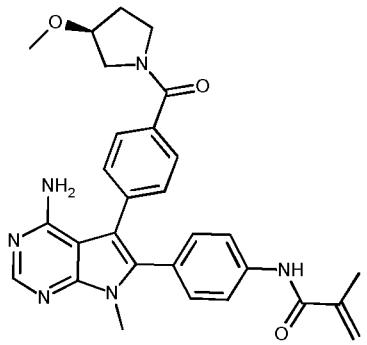
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
217		A	A
218		D	
219		A	A
220		A	A

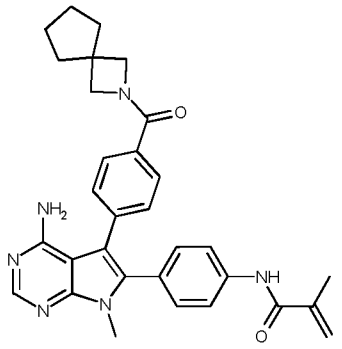
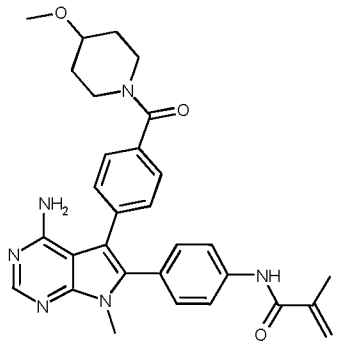
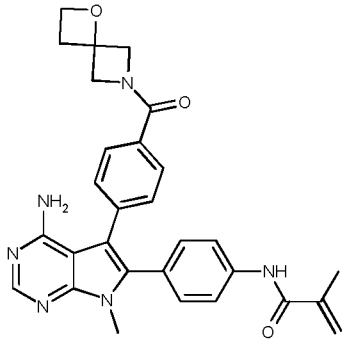
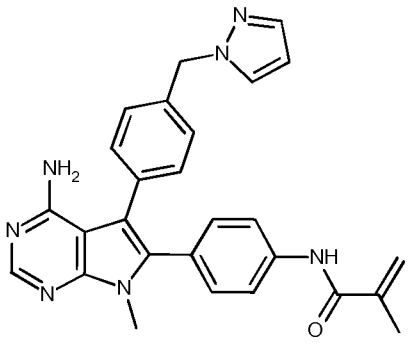
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
221		D	
222		D	
223		A	A
224		A	A

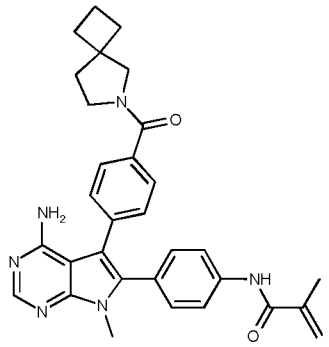
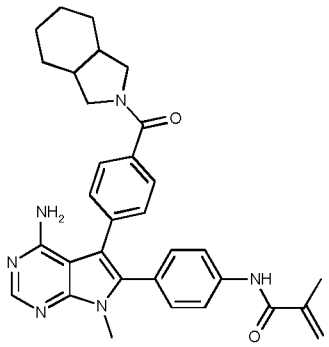
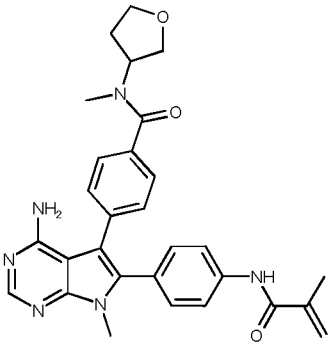
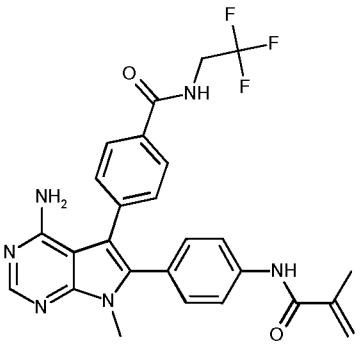
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
225		C	
226		A	
227		B	B
228		A	A

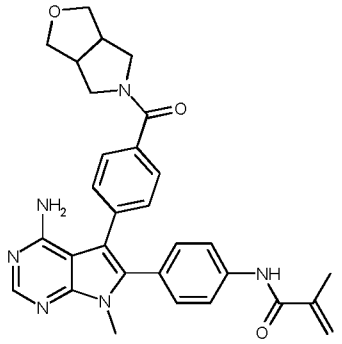
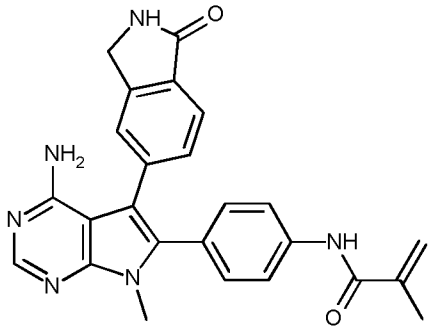
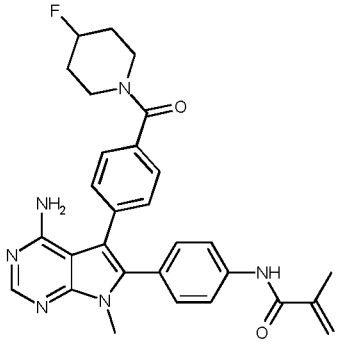
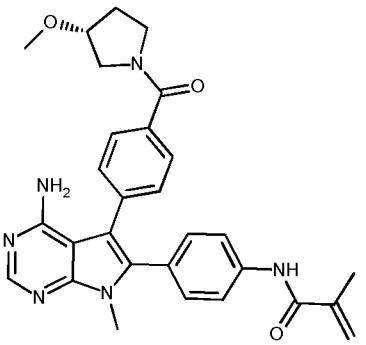
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
229		A	A
230		A	A
231		D	
232		C	

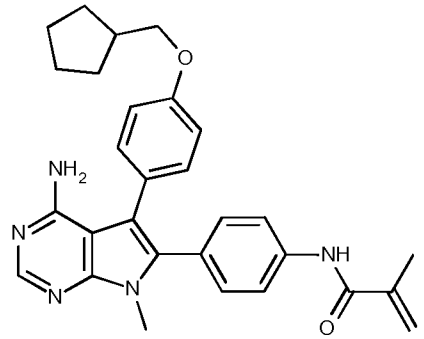
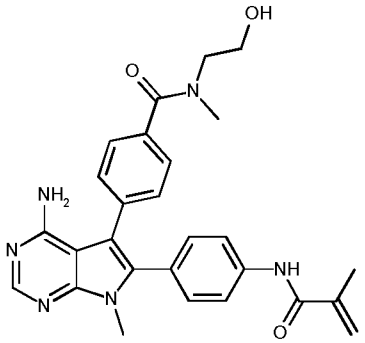
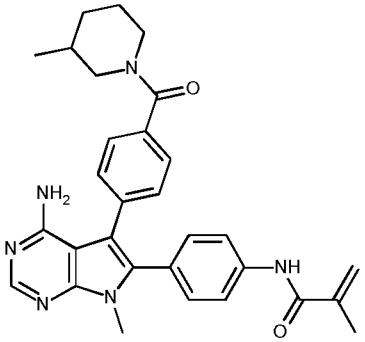
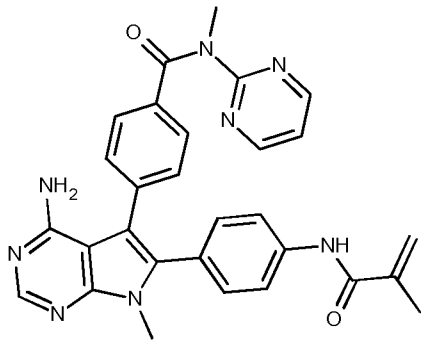
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
233		B	B
234		A	A
235			
236		B	B

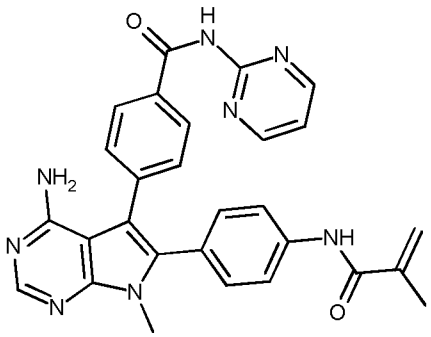
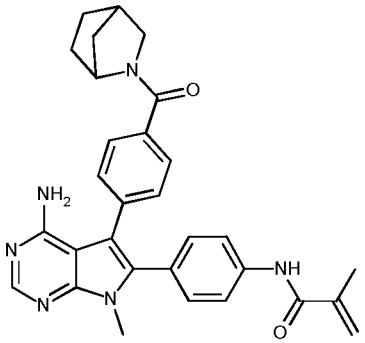
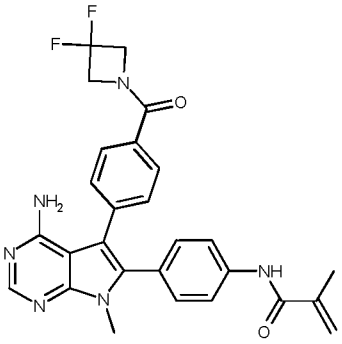
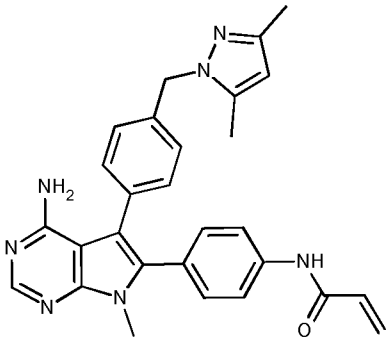
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
237		B	B
238		C	C
239		A	A
240		D	

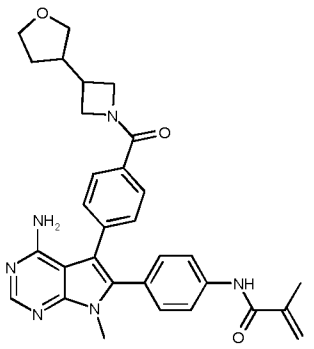
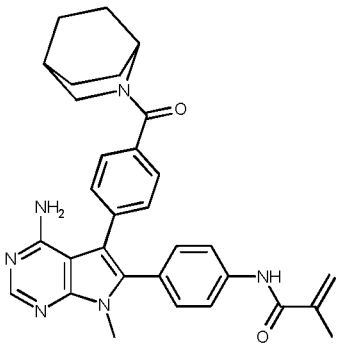
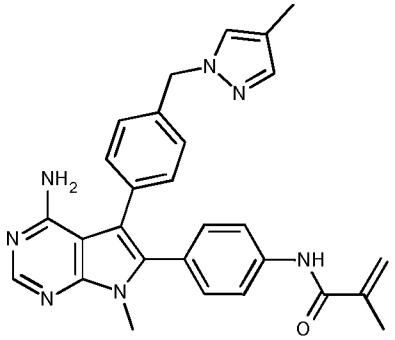
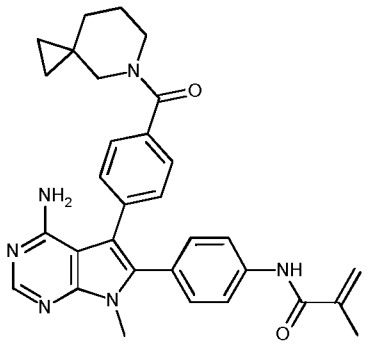
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
241		D	C
242		D	
243		D	
244		D	C

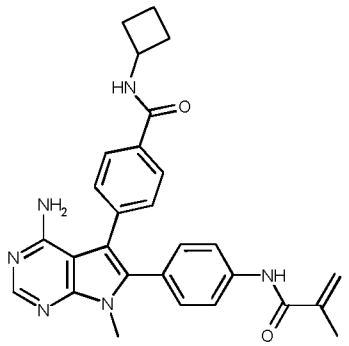
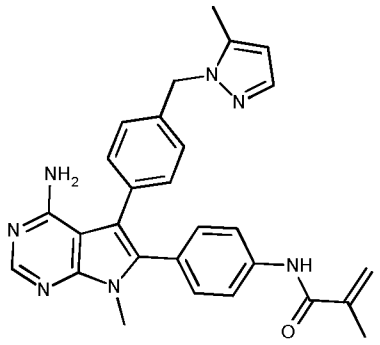
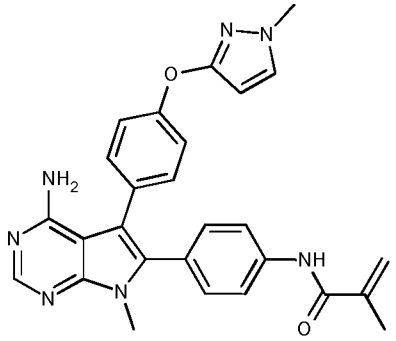
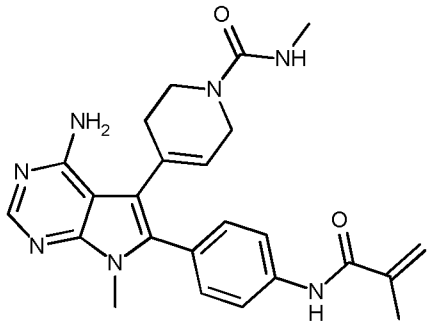
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
245		C	C
246		C	B
247		D	
248		A	A

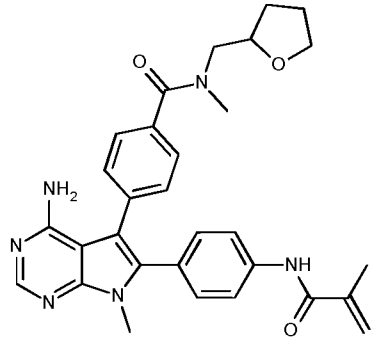
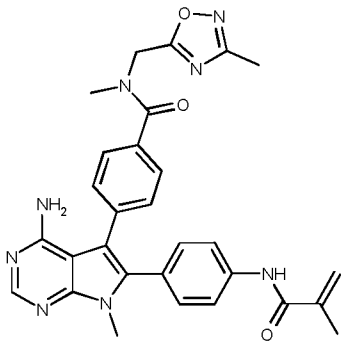
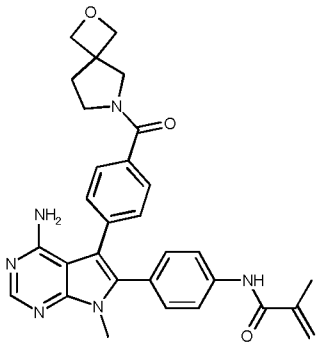
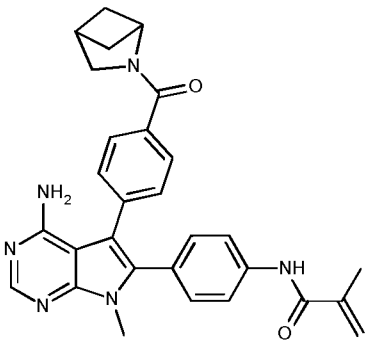
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
249		C	C
250		D	
251		C	
252		C	

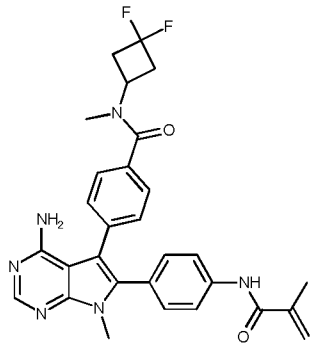
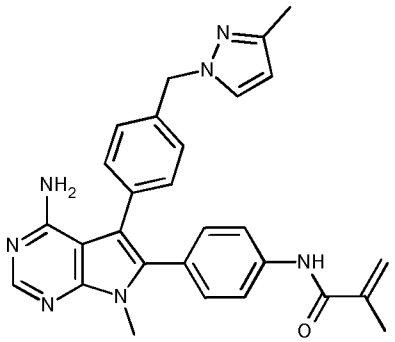
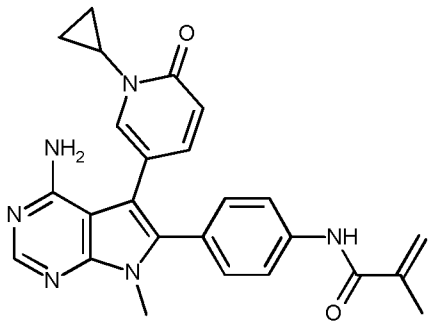
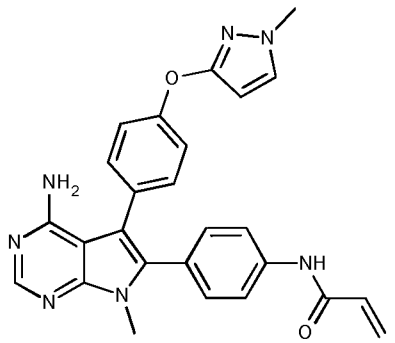
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
253		C	
254		C	
255		A	A
256		D	

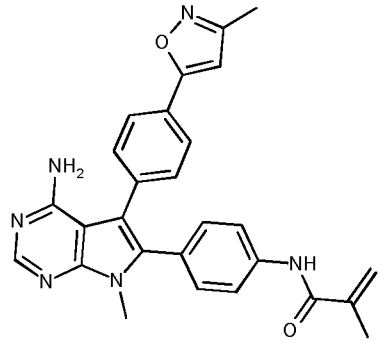
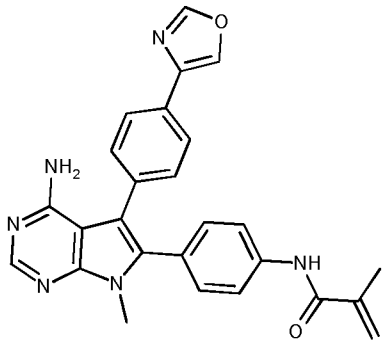
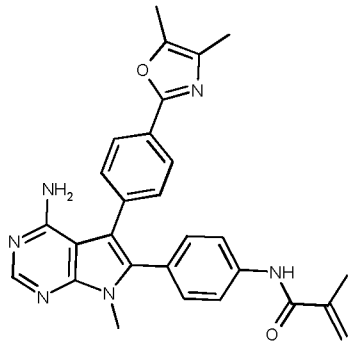
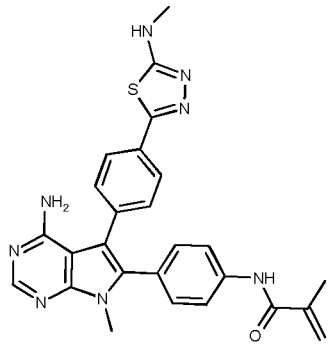
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
257		C	C
258		A	A
259		D	
260		A	A

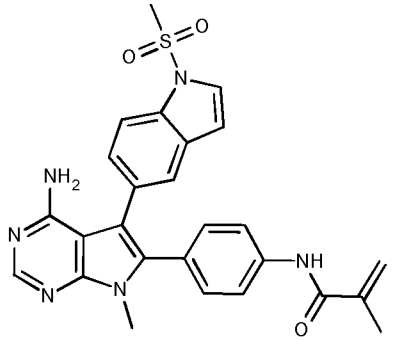
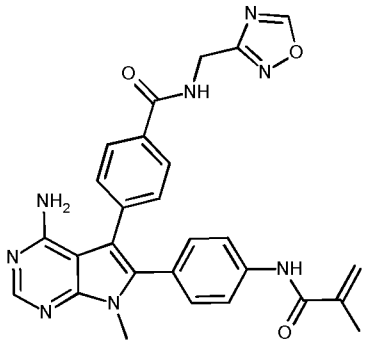
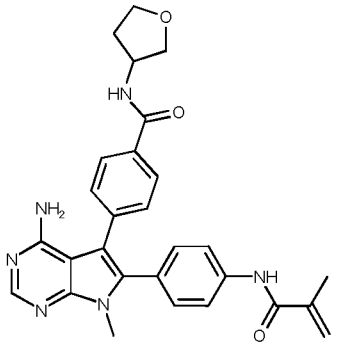
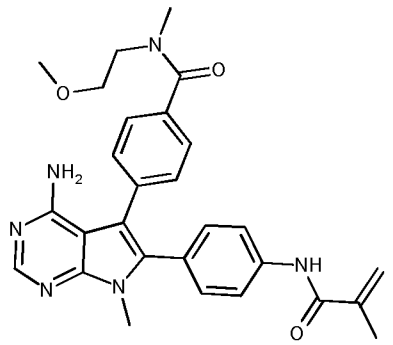
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
261		D	
262		A	A
263		D	C
264		B	A

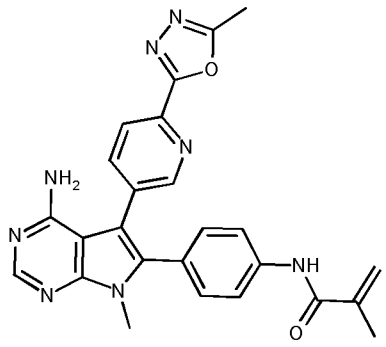
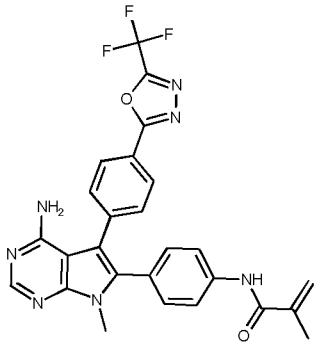
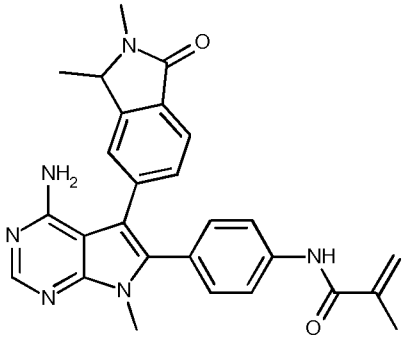
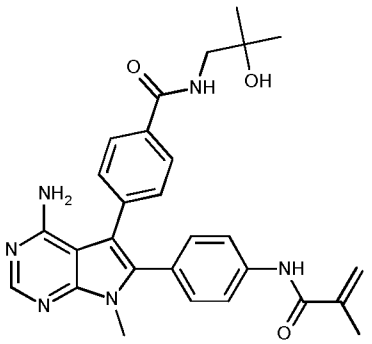
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
265		A	A
266		D	C
267		A	A
268		D	

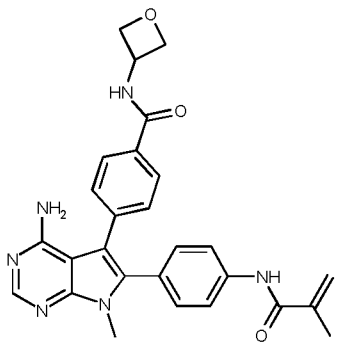
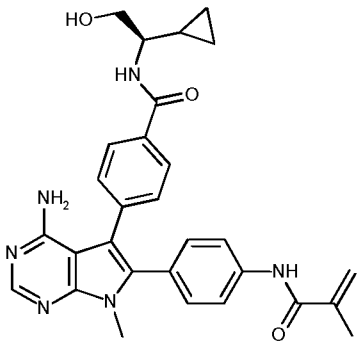
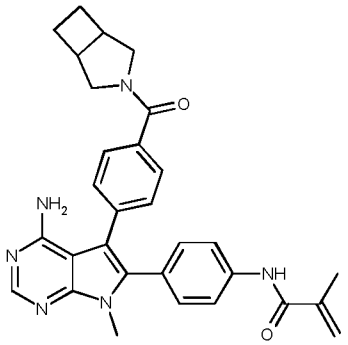
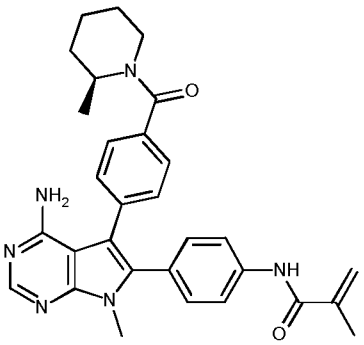
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
269		D	
270		C	C
271		D	
272		A	A

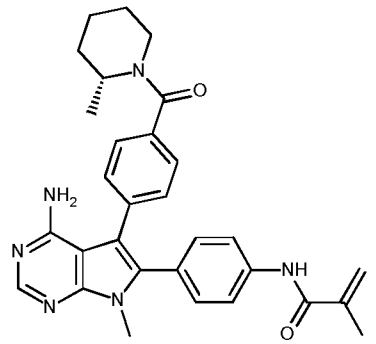
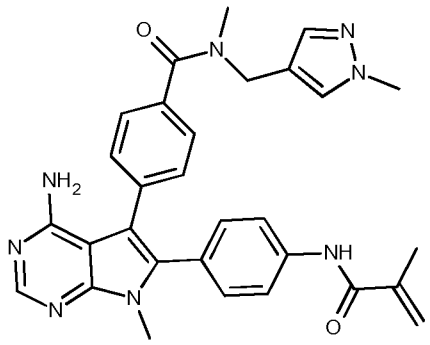
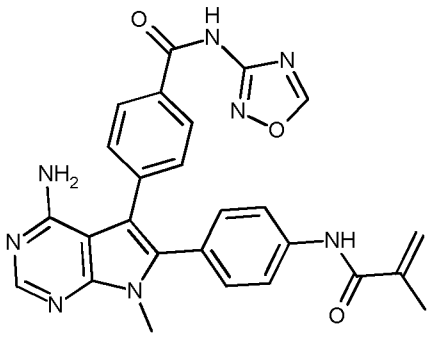
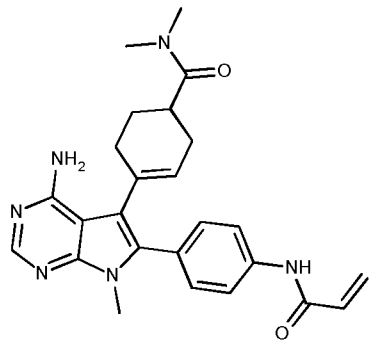
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
273		C	
274		B	C
275		D	
276		A	A

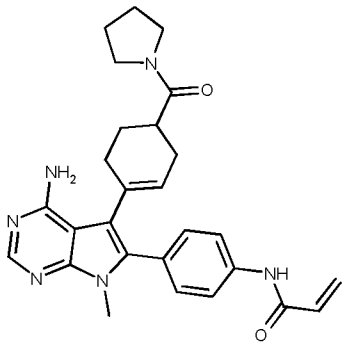
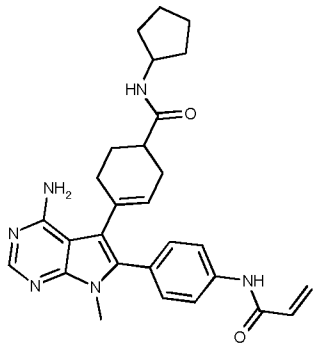
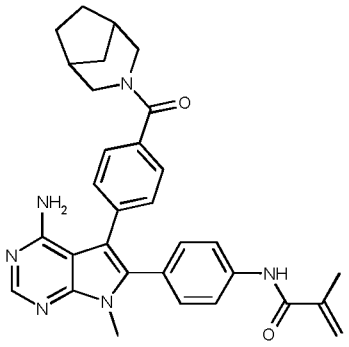
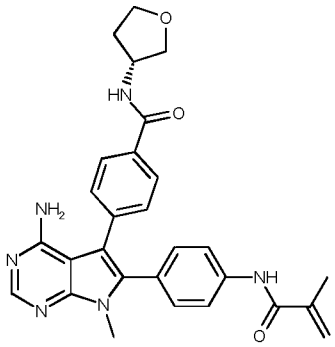
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
277		C	
278		C	
279		B	
280		B	

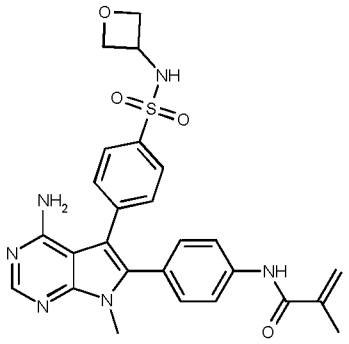
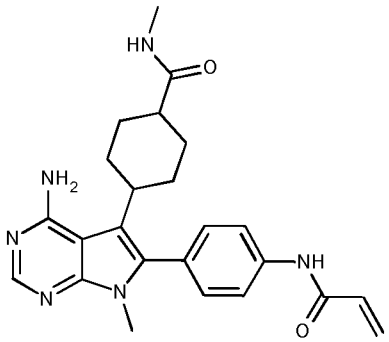
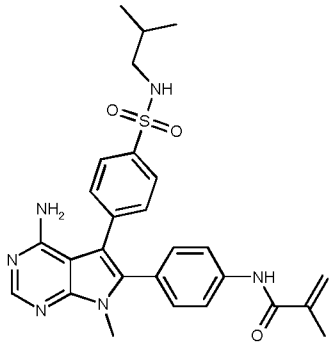
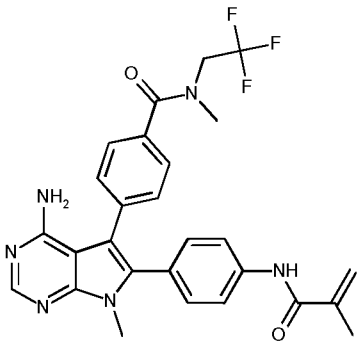
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
281		D	
282		B	C
283		A	A
284		D	

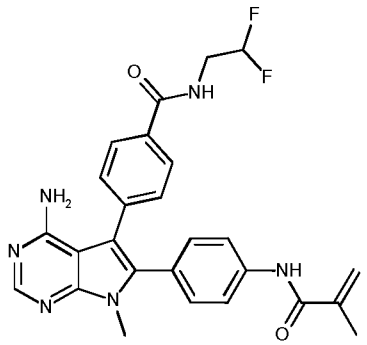
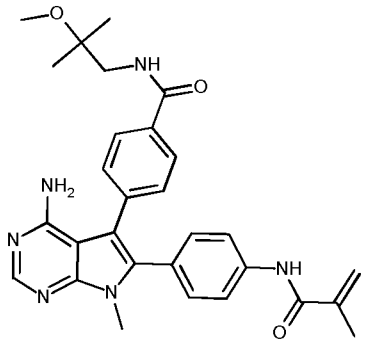
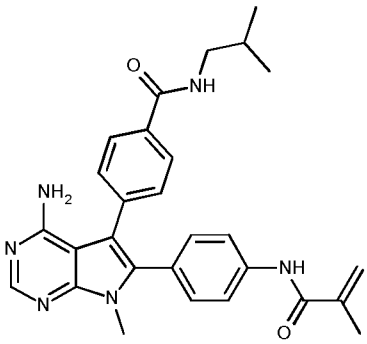
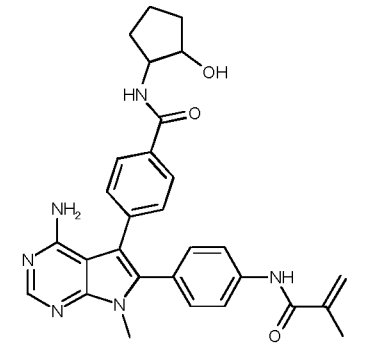
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
285		D	
286		D	
287		D	
288		A	C

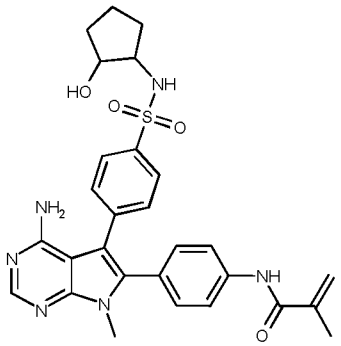
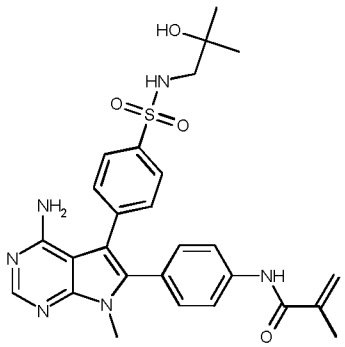
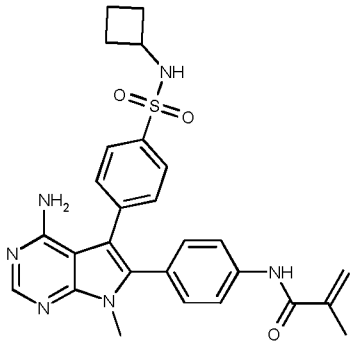
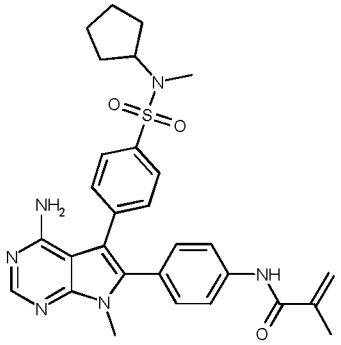
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
289		C	C
290		A	B
291		A	A
292		A	A

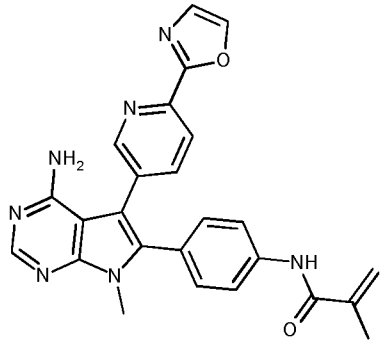
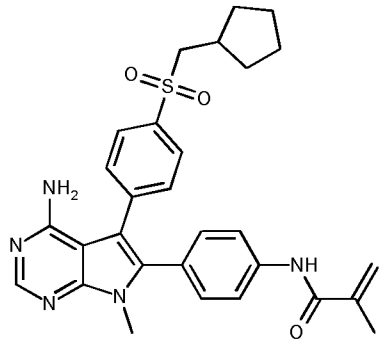
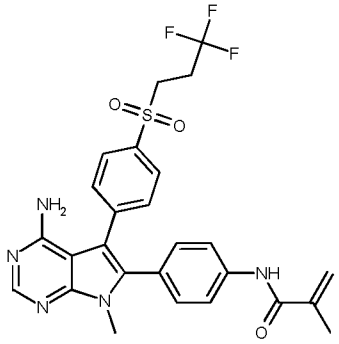
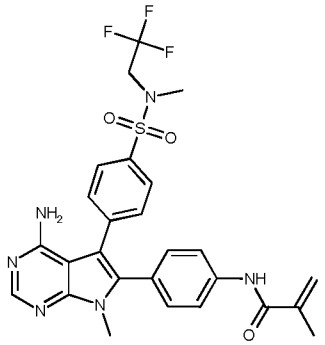
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
293		A	A
294		D	C
295		D	C
296		A	A

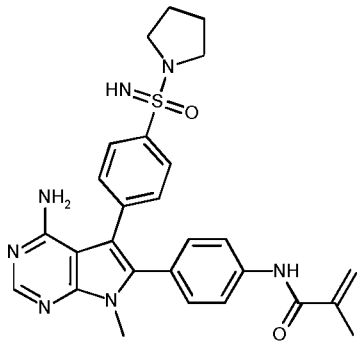
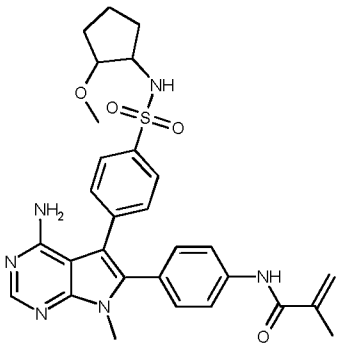
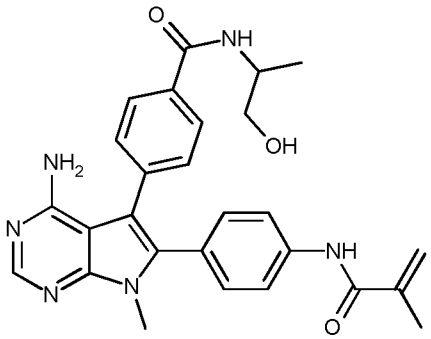
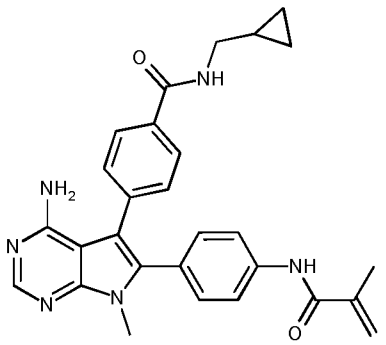
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
297		A	A
298		A	A
299		A	A
300		A	A

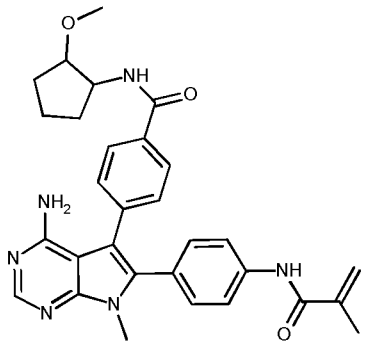
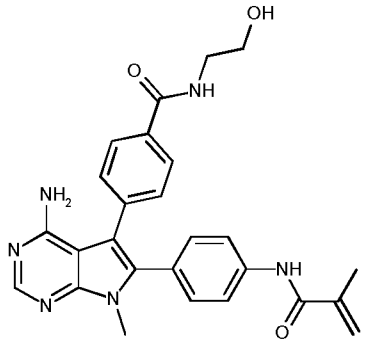
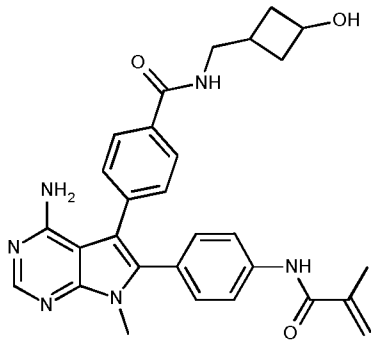
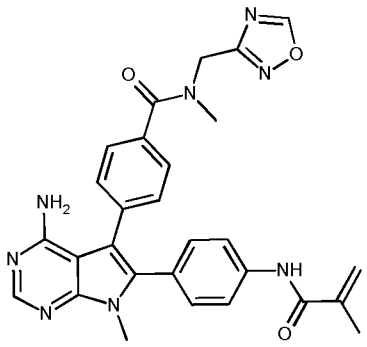
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
301		D	C
302		D	C
303		C	C
304		A	A

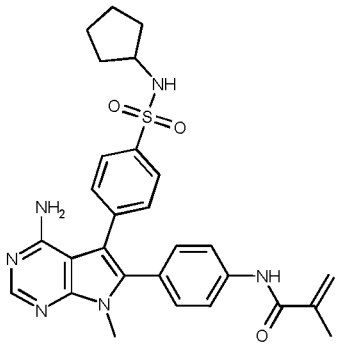
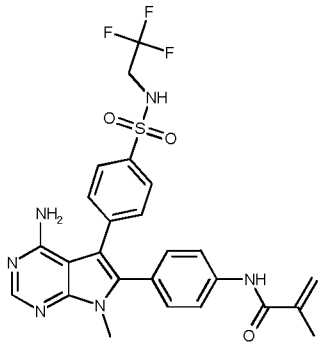
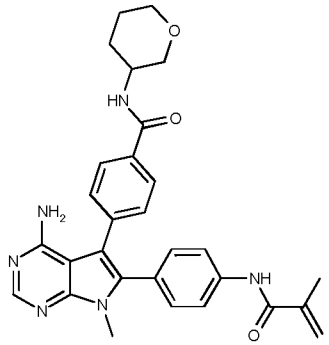
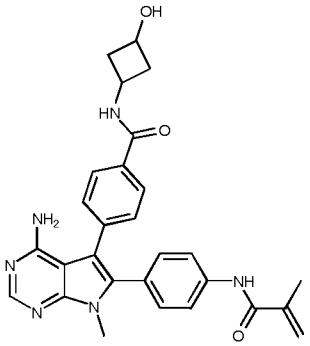
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
305		A	A
306		A	A
307		A	A
308		A	B

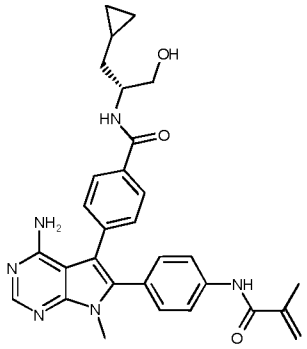
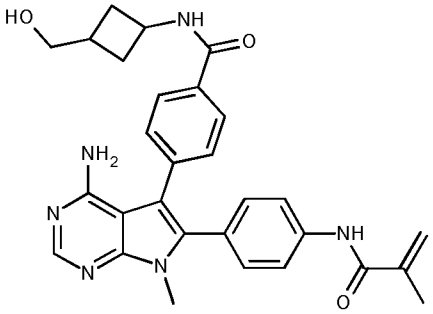
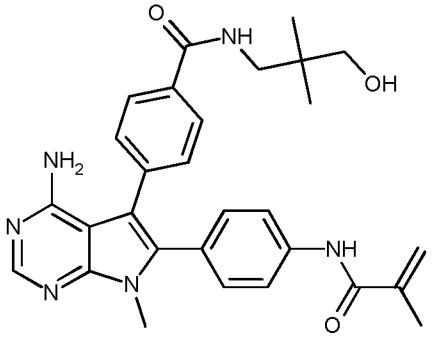
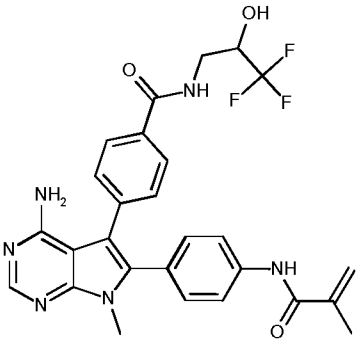
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
309		D	C
310		D	C
311		C	C
312		C	C

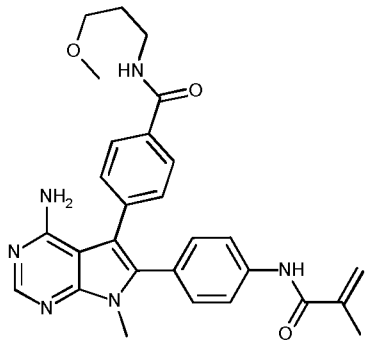
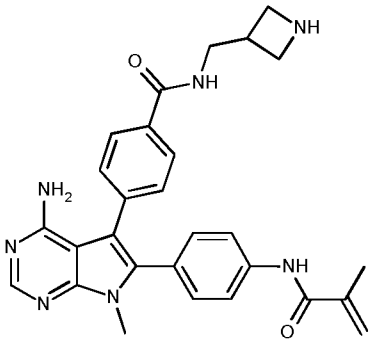
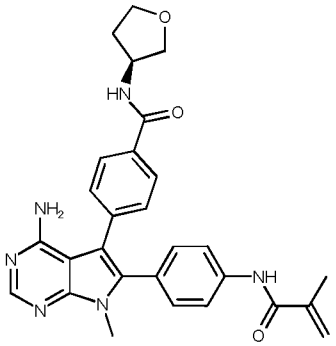
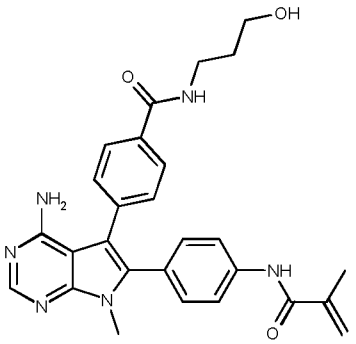
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
313		D	C
314		C	C
315		C	C
316		C	C

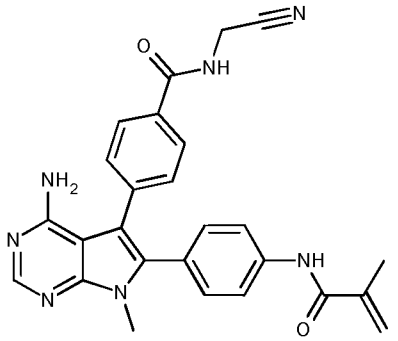
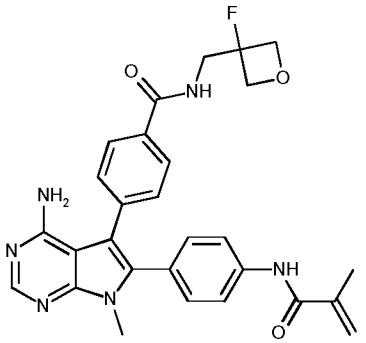
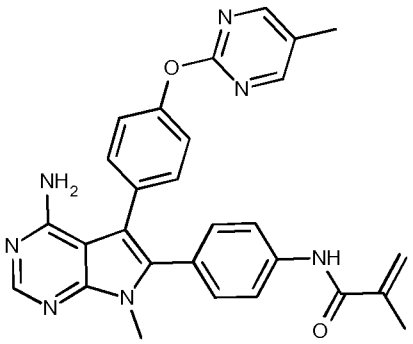
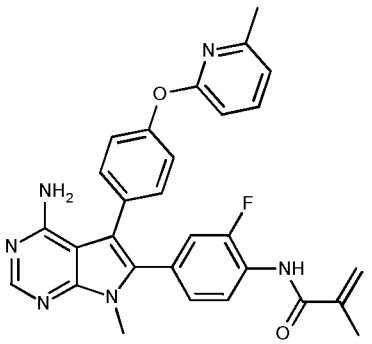
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
317		C	
318		D	C
319		A	
320		A	A

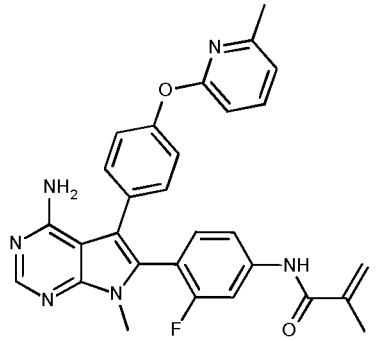
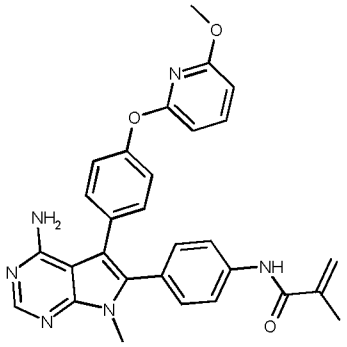
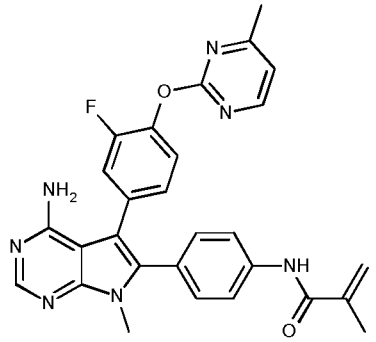
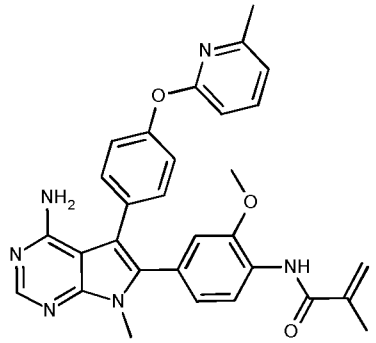
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
321		B	B
322		C	
323		B	
324		D	C

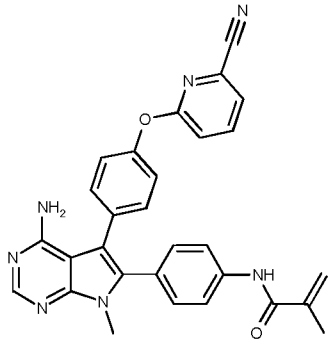
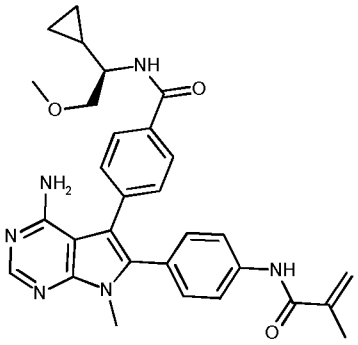
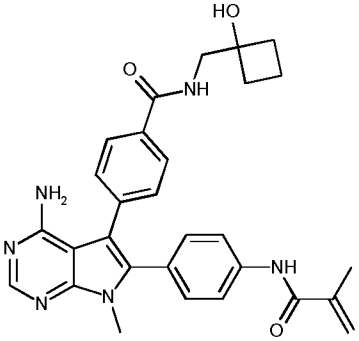
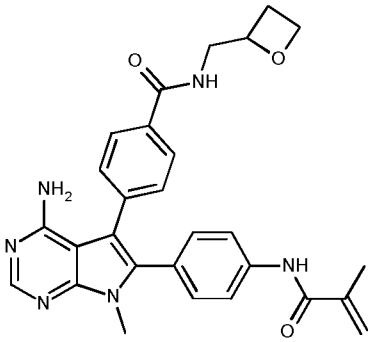
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
325		D	
326		D	
327		A	B
328		C	

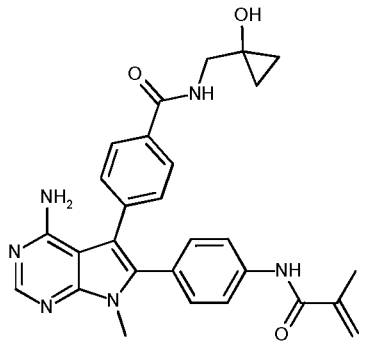
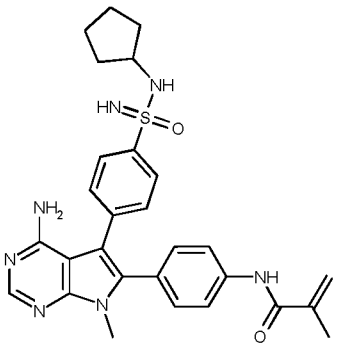
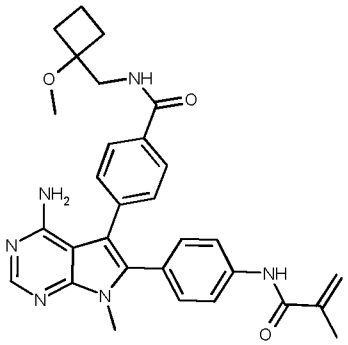
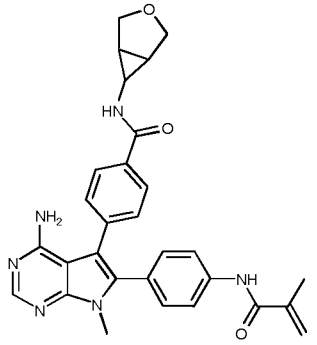
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
329		A	C
330		B	
331		A	A
332		A	C

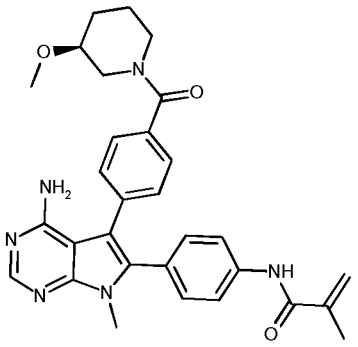
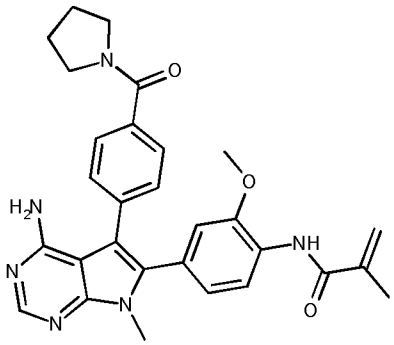
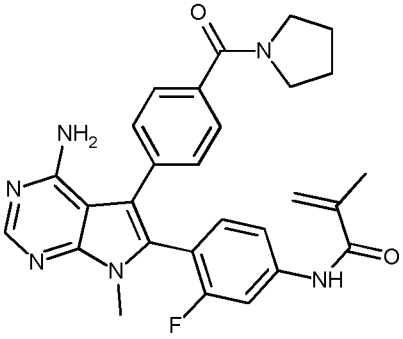
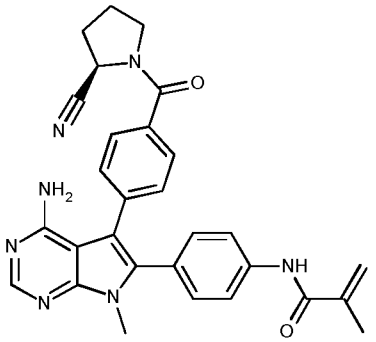
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
333		B	
334		C	
335		C	C
336		B	

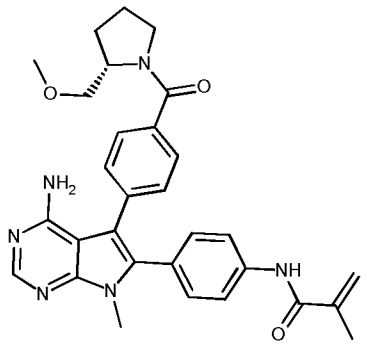
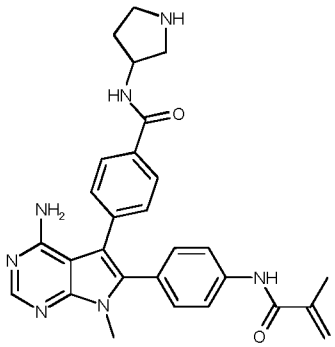
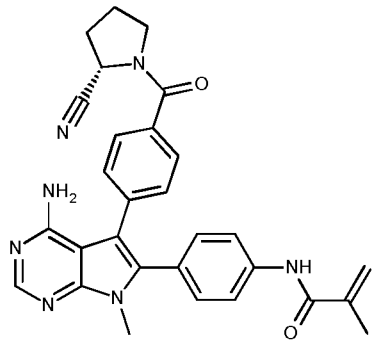
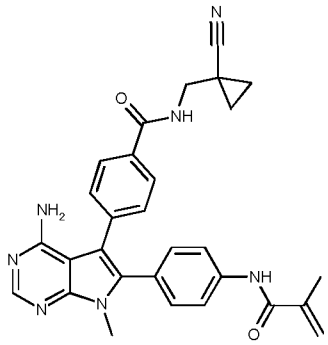
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
337		C	C
338		A	A
339		B	A
340		A	A

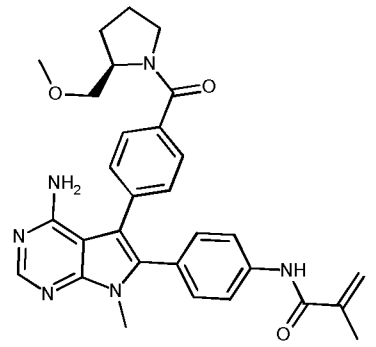
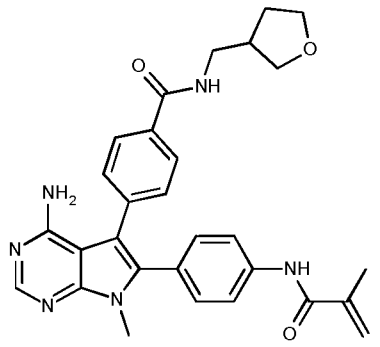
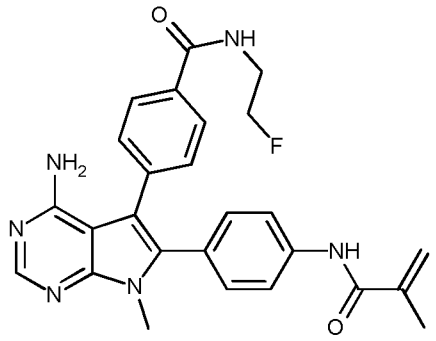
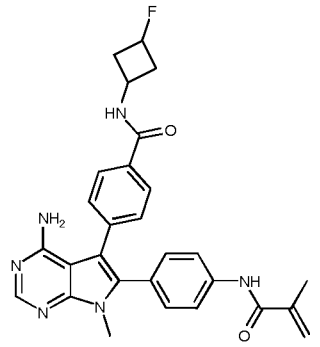
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
341		A	A
342		A	A
343		A	A
344		B	A

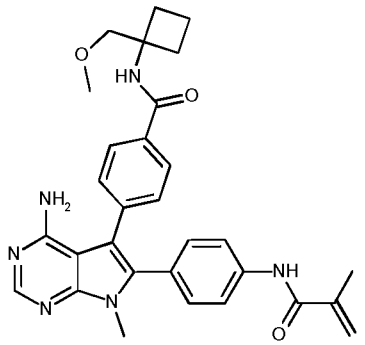
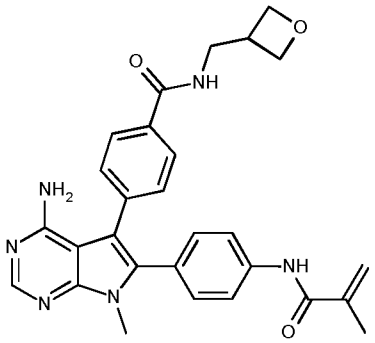
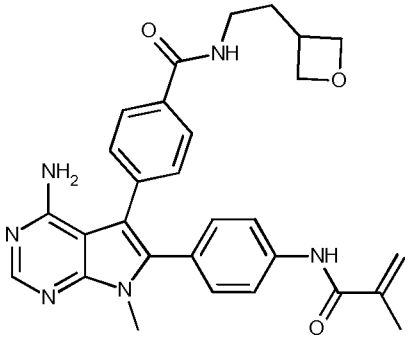
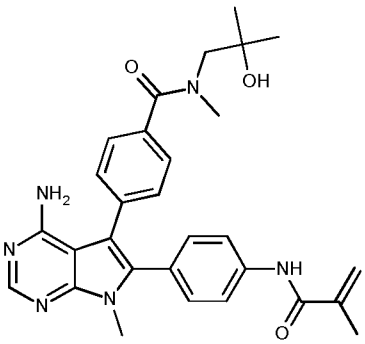
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
345		A	
346		A	A
347		A	
348		A	C

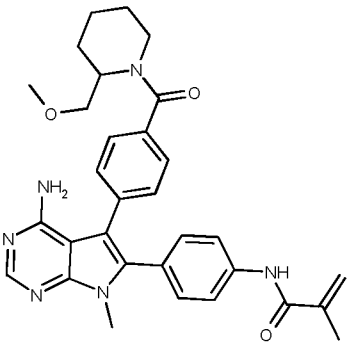
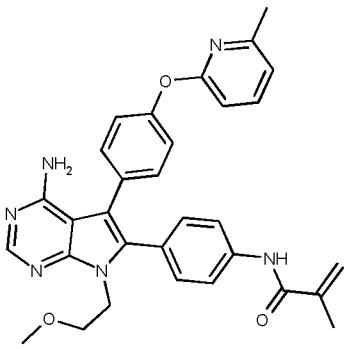
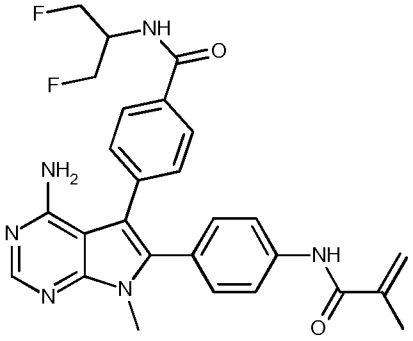
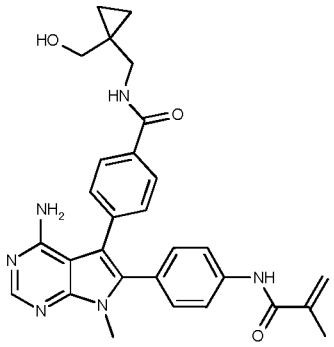
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
349		A	
350		D	
351		A	A
352		C	C

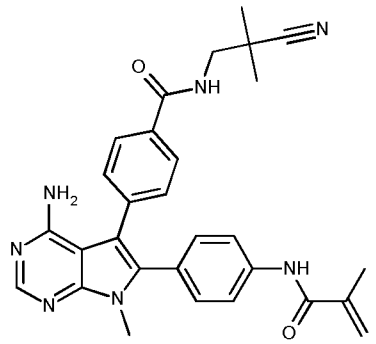
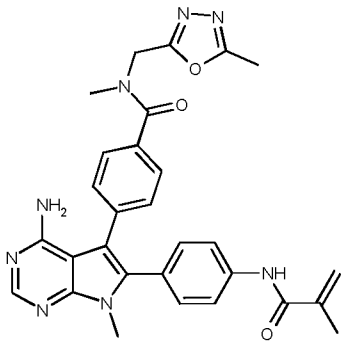
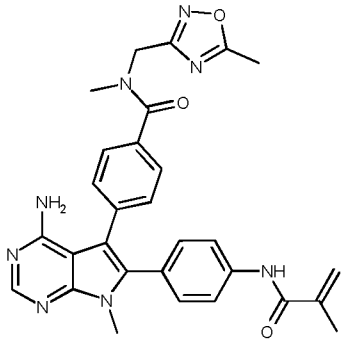
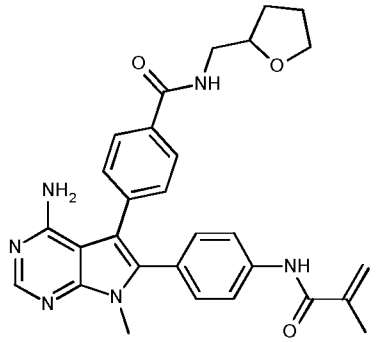
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
353		D	C
354		D	C
355		A	A
356		B	

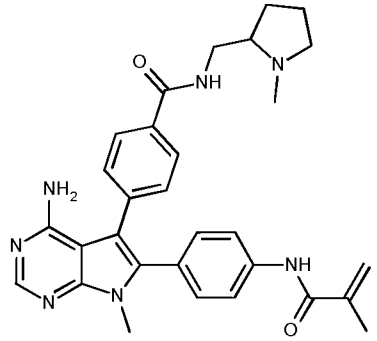
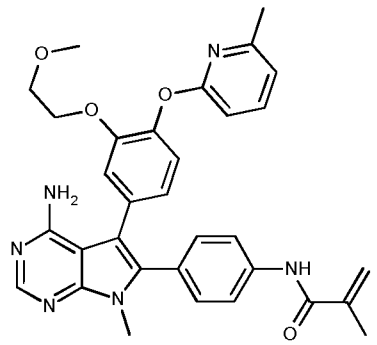
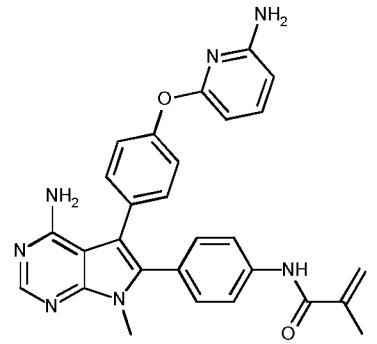
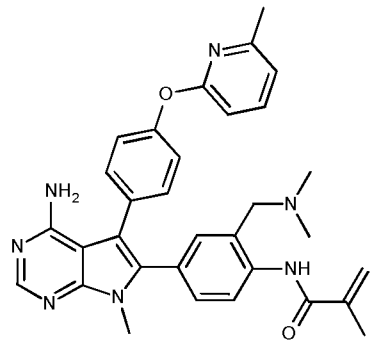
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
357		A	A
358		A	
359		A	
360		A	

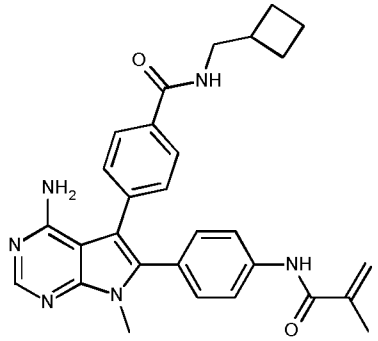
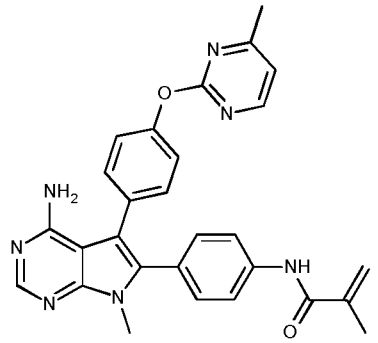
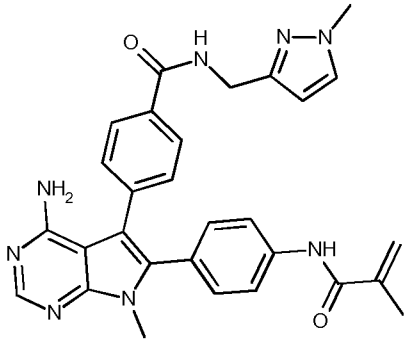
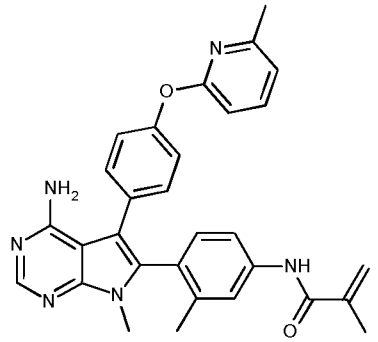
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
361		C	C
362		A	C
363		A	
364		A	

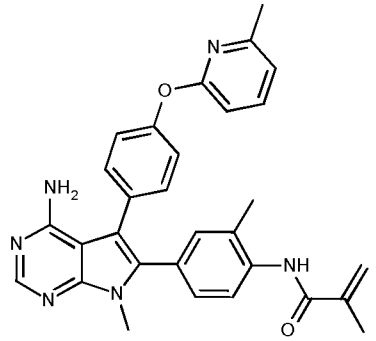
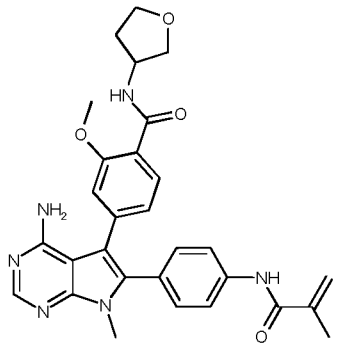
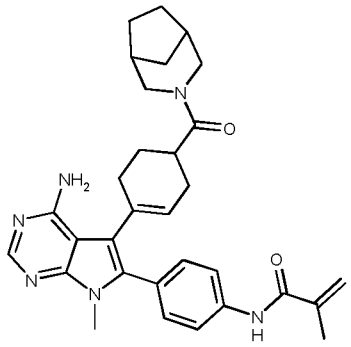
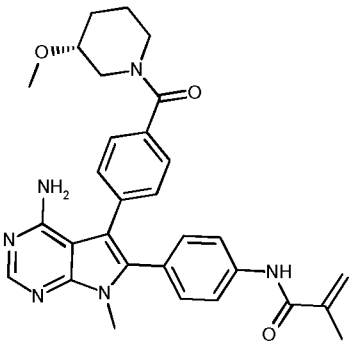
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
365		A	A
366		B	
367		C	
368		C	C

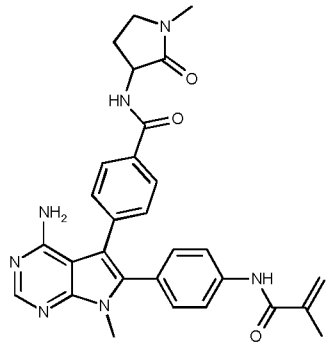
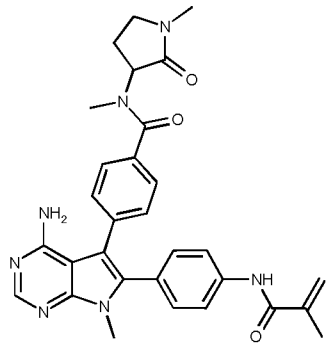
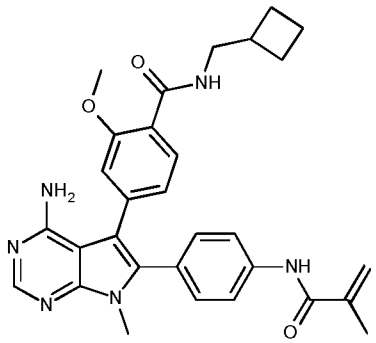
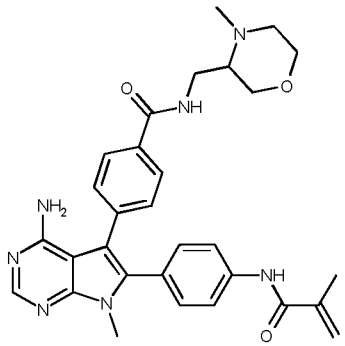
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
369		A	A
370		A	A
371		A	A
372		A	C

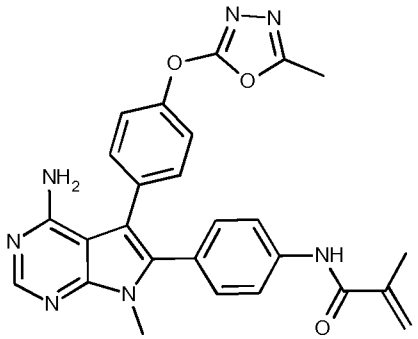
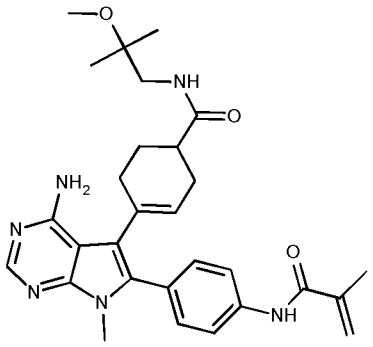
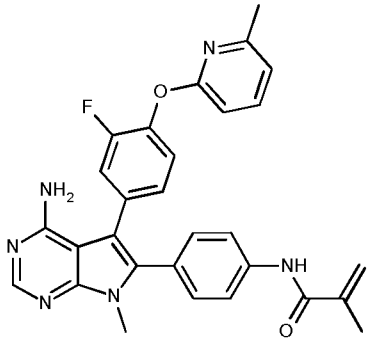
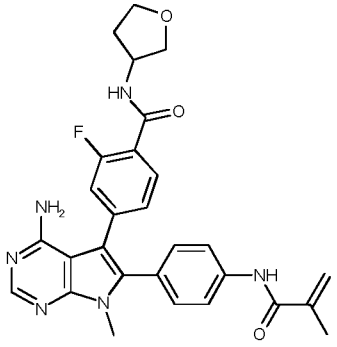
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
373		A	A
374		D	C
375		C	C
376		A	A

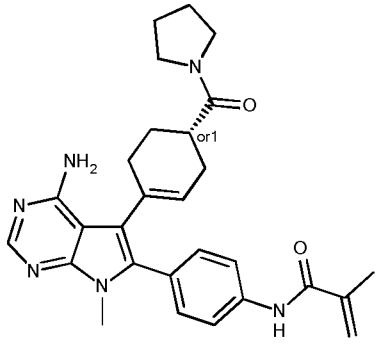
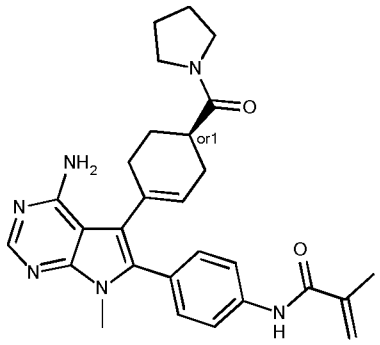
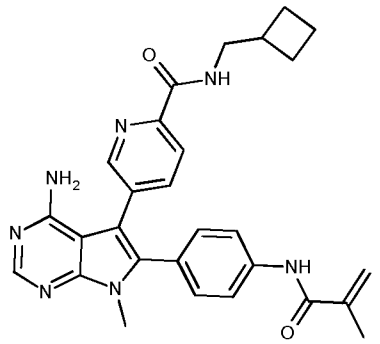
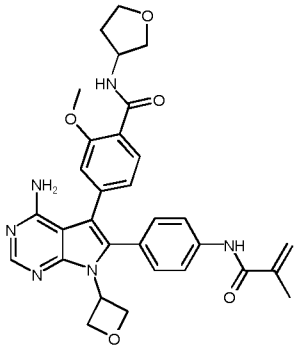
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
377		C	C
378		D	C
379		A	A
380		B	C

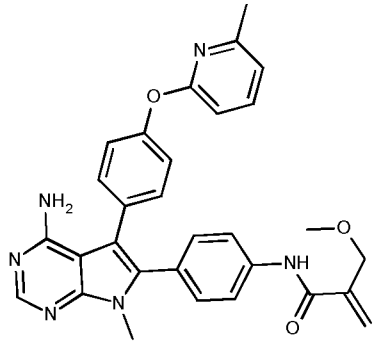
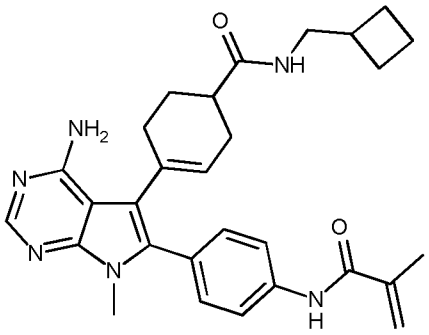
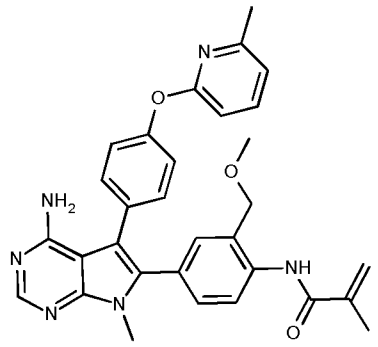
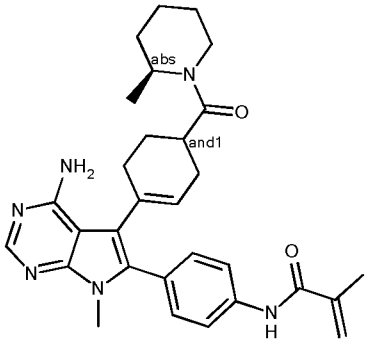
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
381		A	A
382		A	A
383		D	C
384		A	A

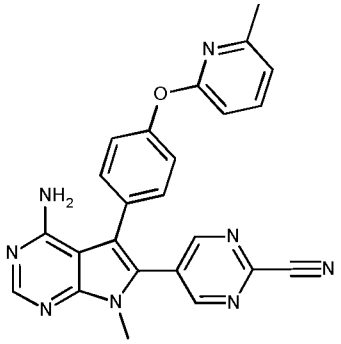
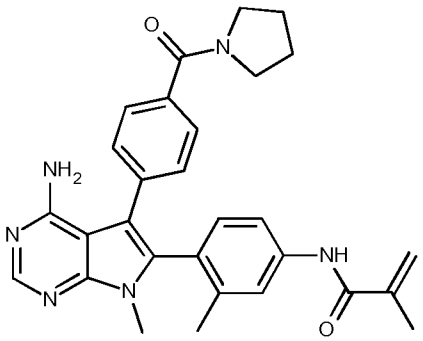
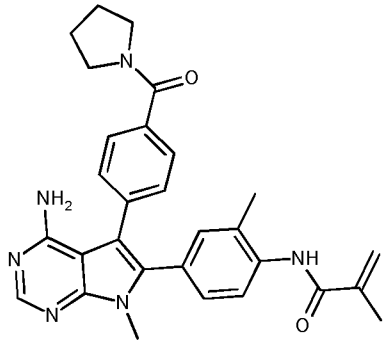
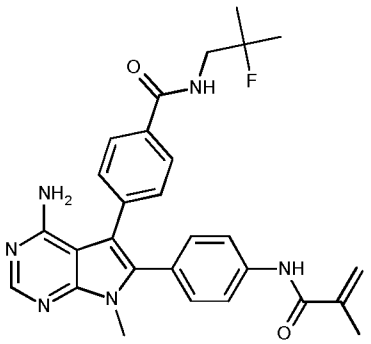
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
385		B	A
386		A	B
387		B	A
388		C	B

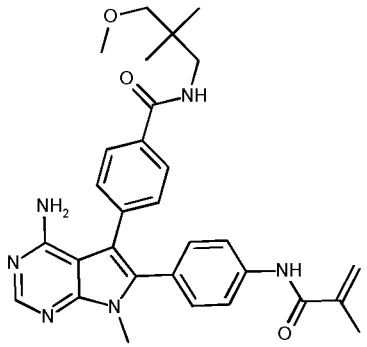
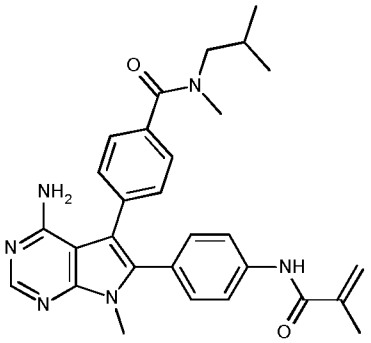
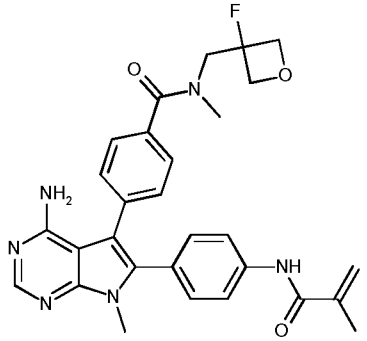
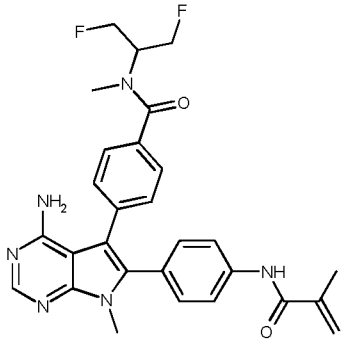
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
389		B	
390		D	
391		A	A
392		D	

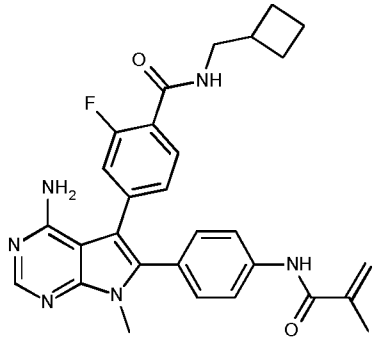
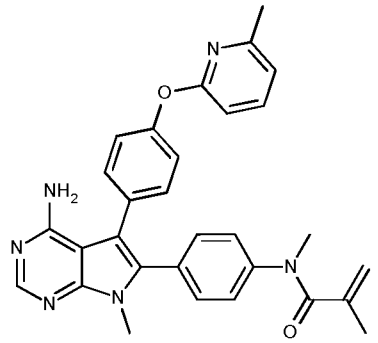
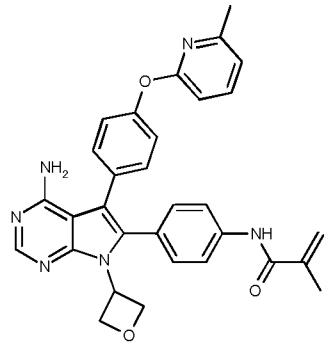
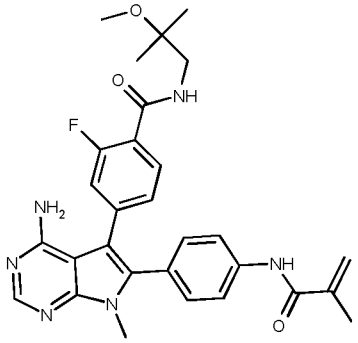
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
393		D	C
394		C	
395		A	A
396		B	

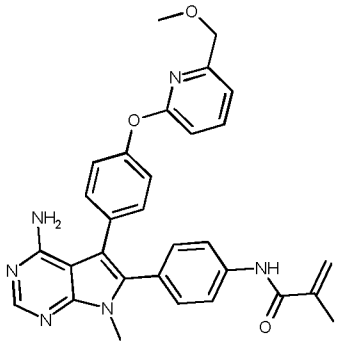
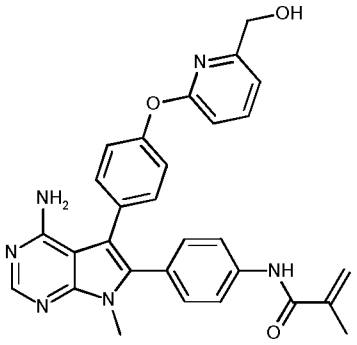
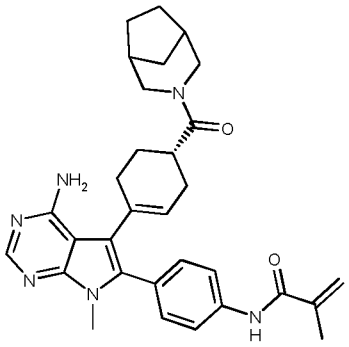
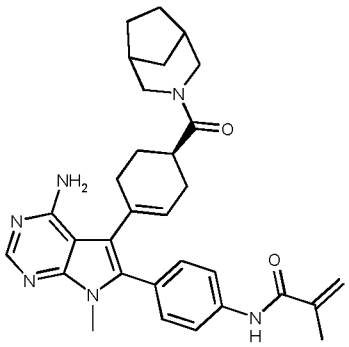
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
397		D	C
398		A	A
399		B	A
400		B	

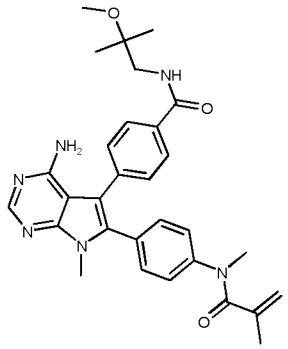
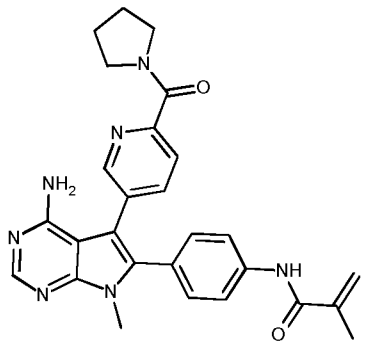
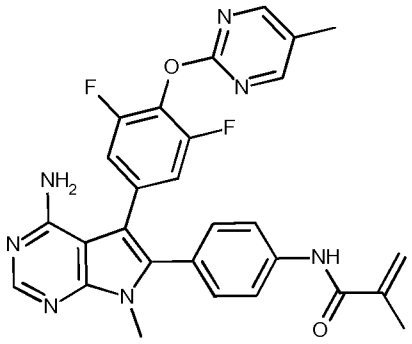
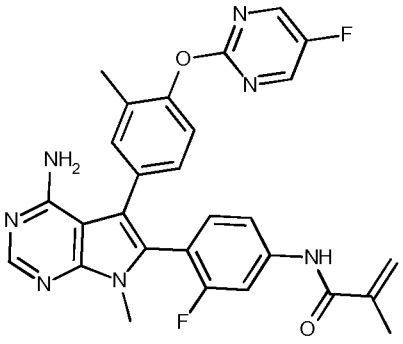
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
401		A	A
402		B	
403		B	
404		B	

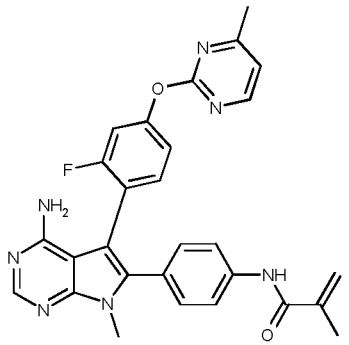
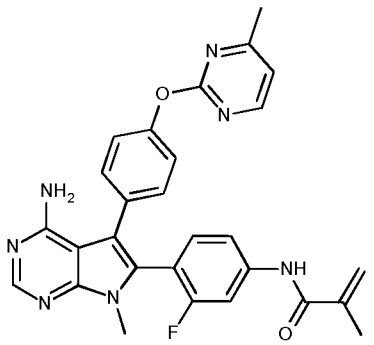
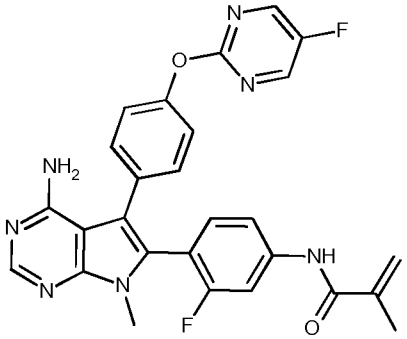
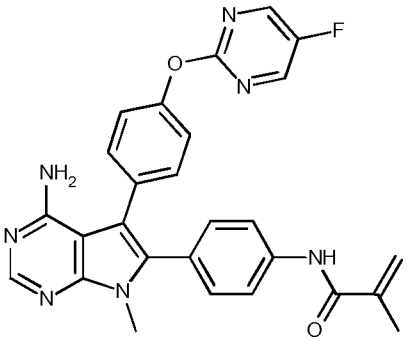
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
405		A	
406		A	A
407		D	
408		A	A

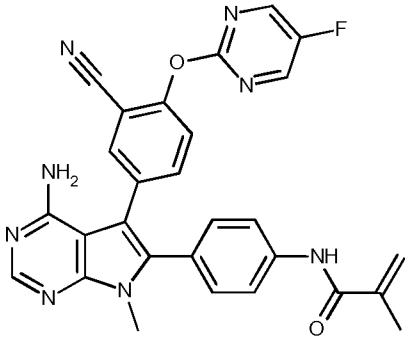
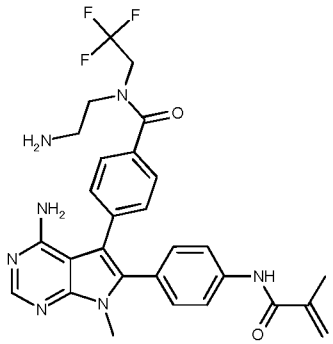
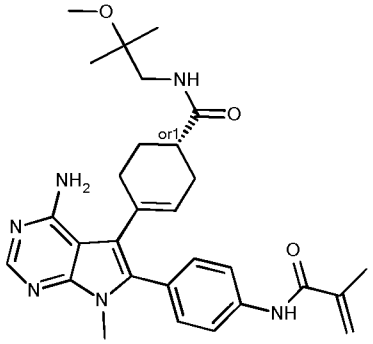
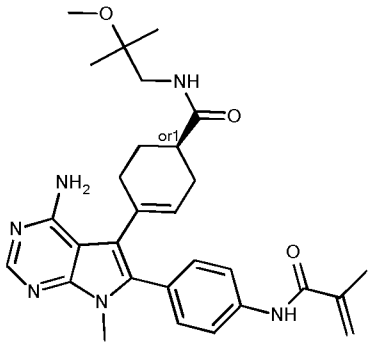
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
409		A	A
410		A	A
411		C	C
412		A	

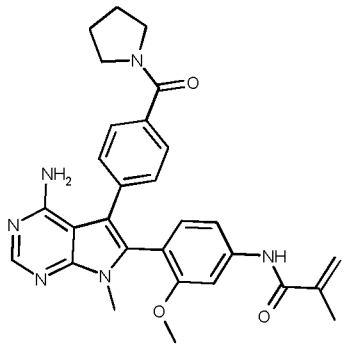
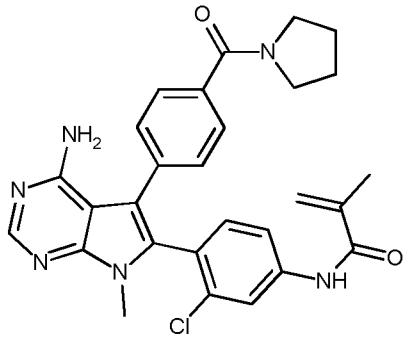
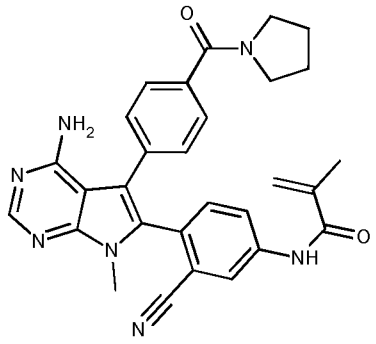
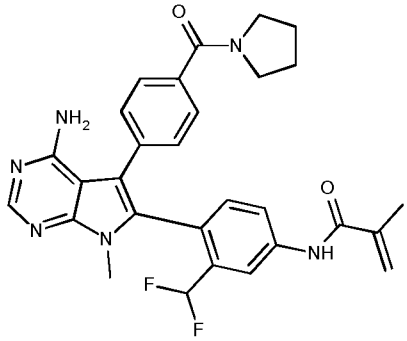
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
413		A	A
414		B	
415		A	A
416		A	A

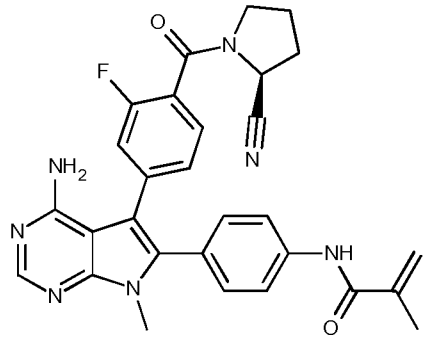
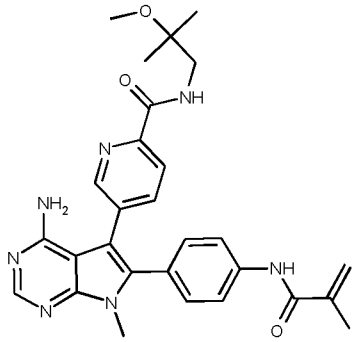
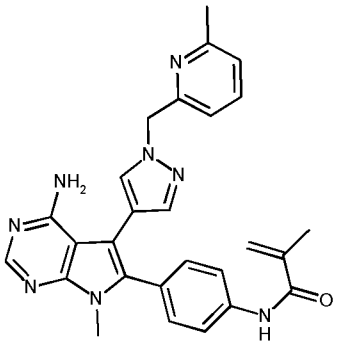
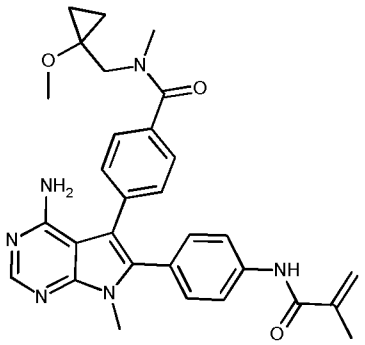
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
417		A	A
418		A	A
419		A	A
420		D	

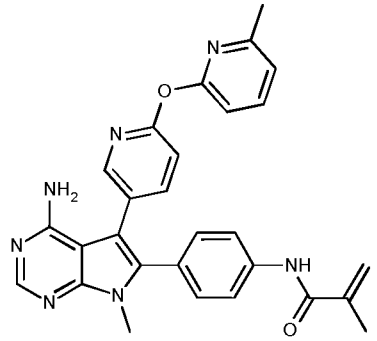
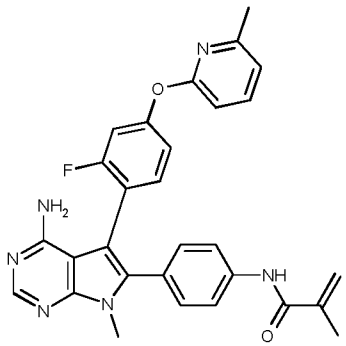
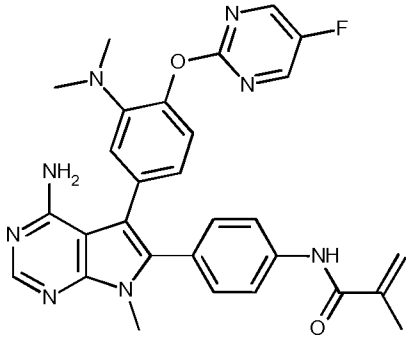
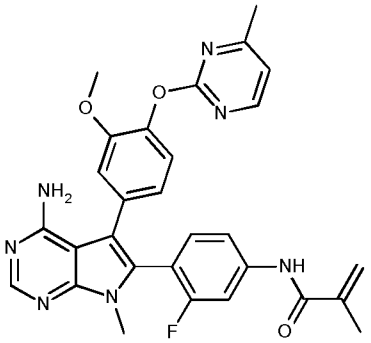
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
421		D	
422		D	
423		A	B
424		A	A

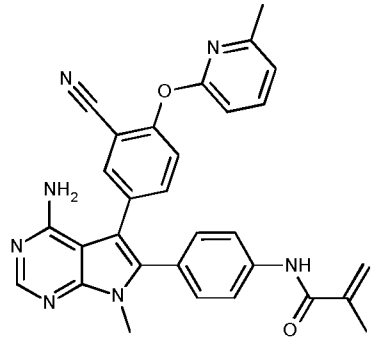
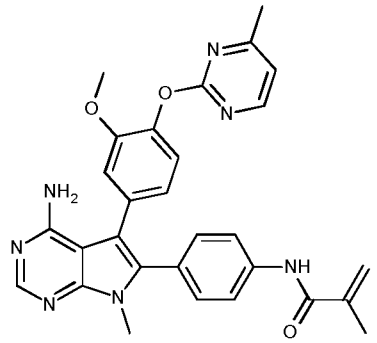
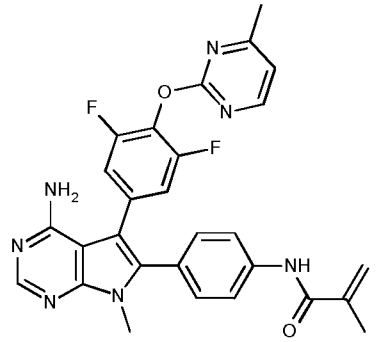
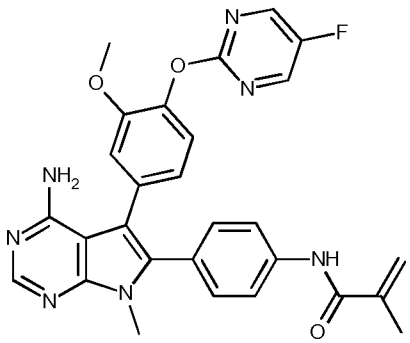
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
425		A	A
426		A	A
427		A	A
428		A	A

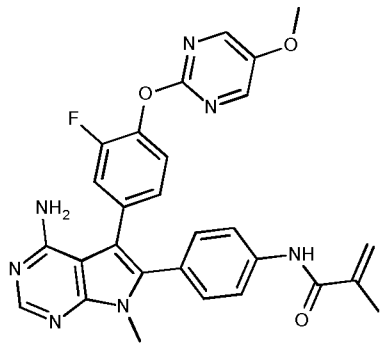
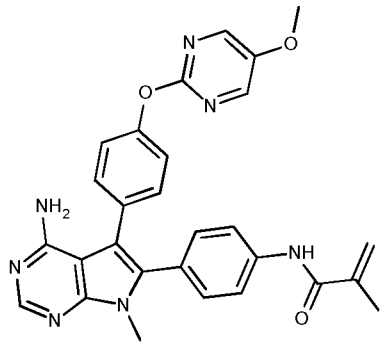
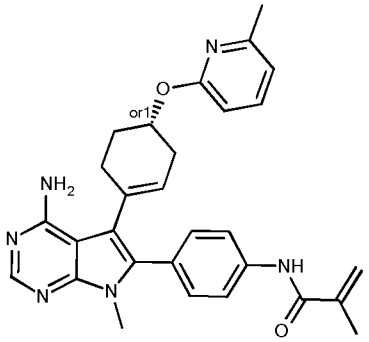
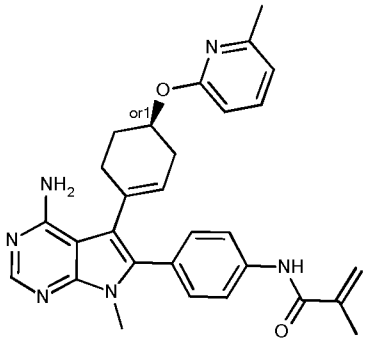
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
429		B	B
430		C	
431		C	
432		D	

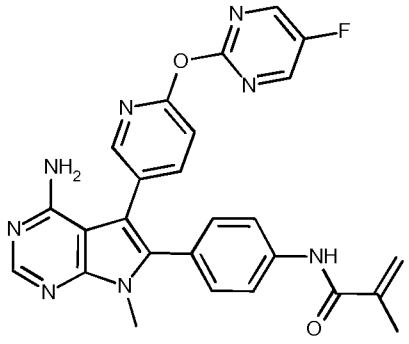
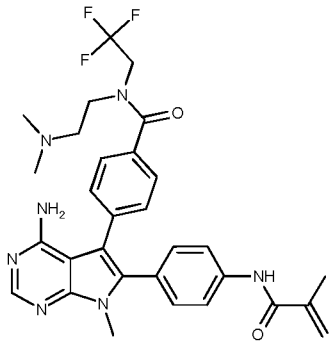
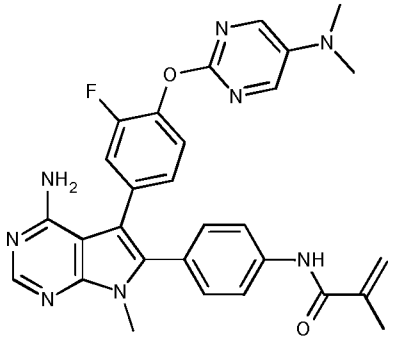
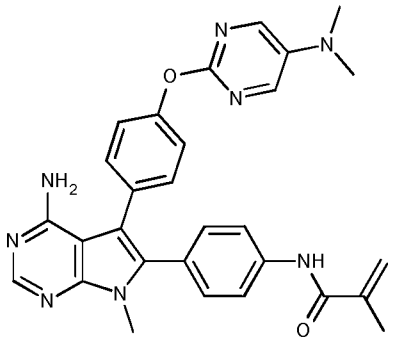
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
433		A	A
434		A	A
435		A	B
436		A	B

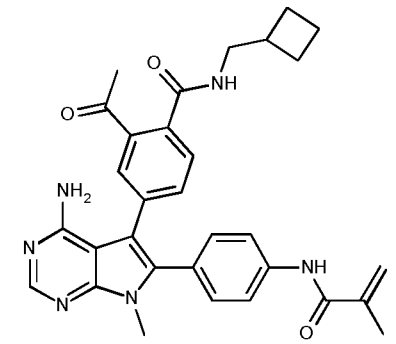
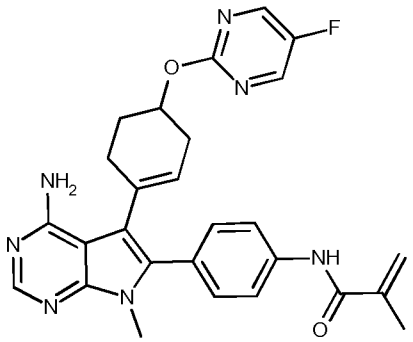
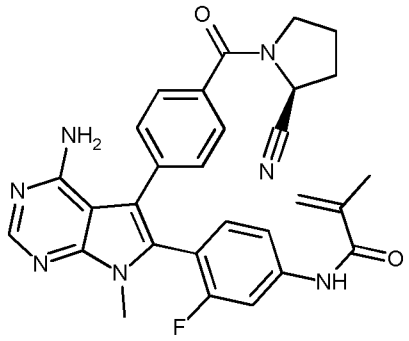
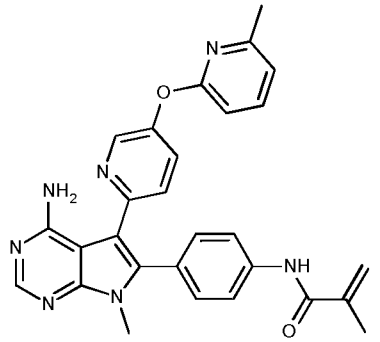
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
437		A	A
438		D	
439		D	
440		D	

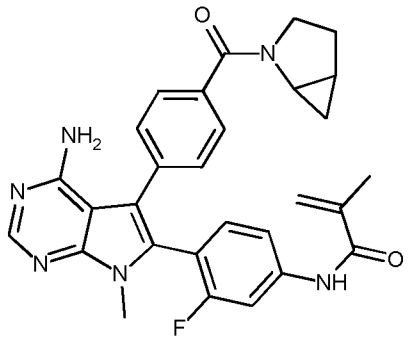
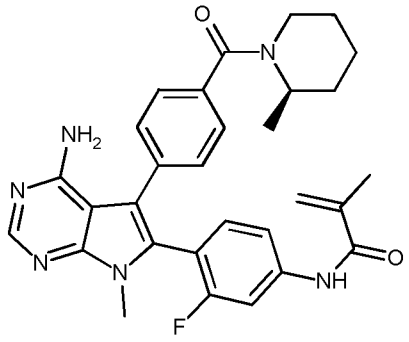
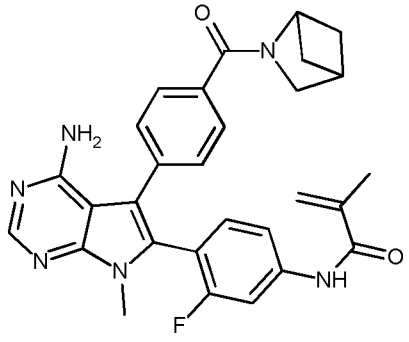
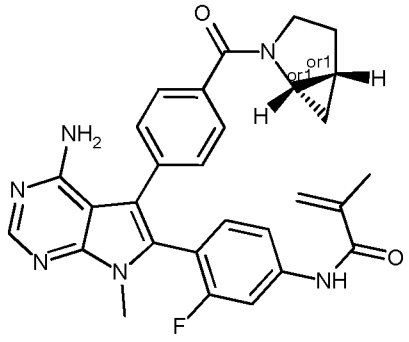
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
441		C	C
442		A	A
443		D	
444		A	A

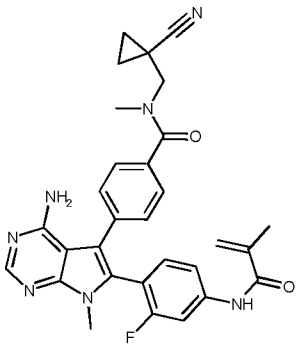
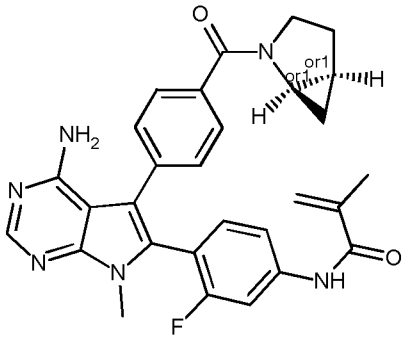
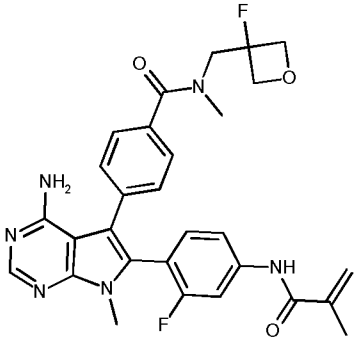
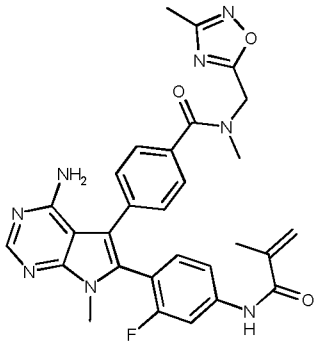
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
445		A	A
446		B	A
447		A	A
448		C	B

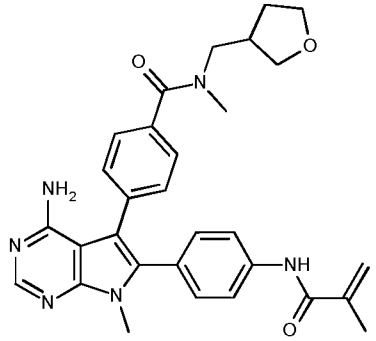
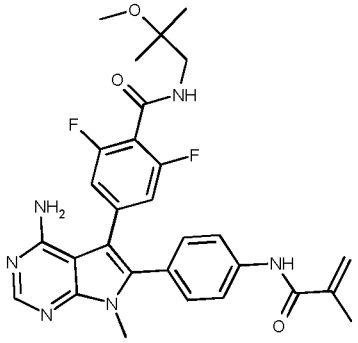
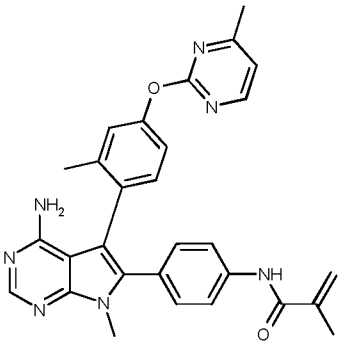
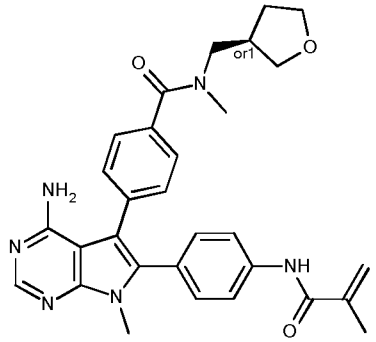
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
449		C	B
450		C	
451		C	A
452		D	C

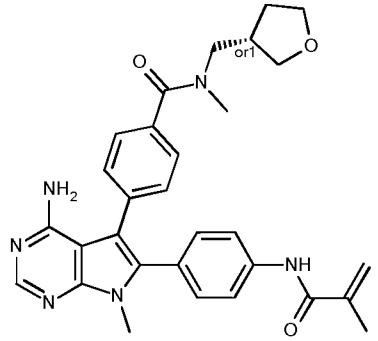
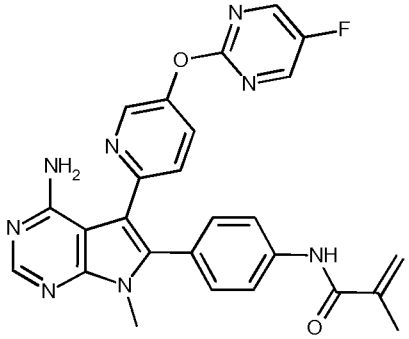
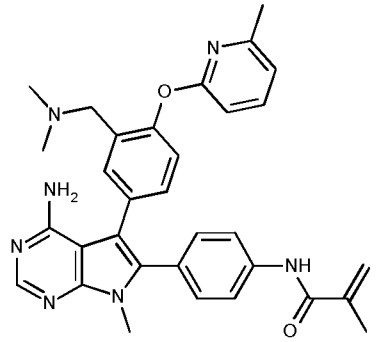
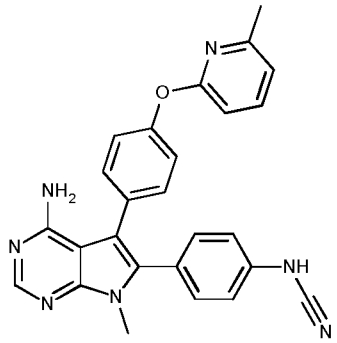
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
453		D	
454		C	
455		C	
456		C	

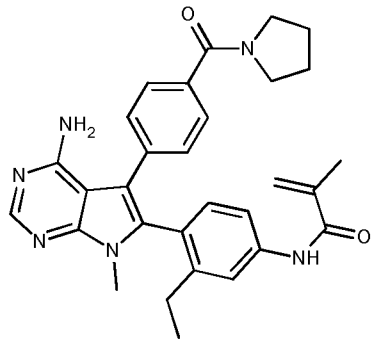
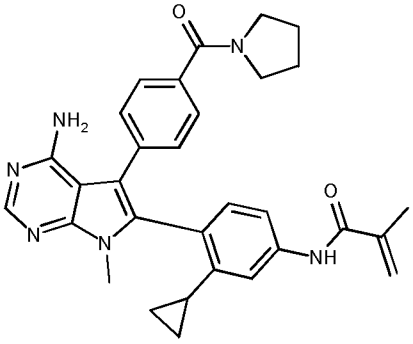
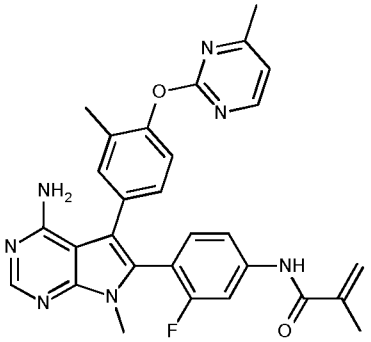
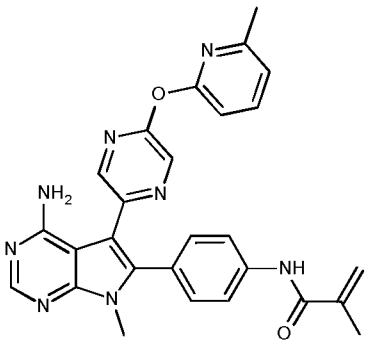
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
457		B	
458		B	A
459		A	A
460		A	A

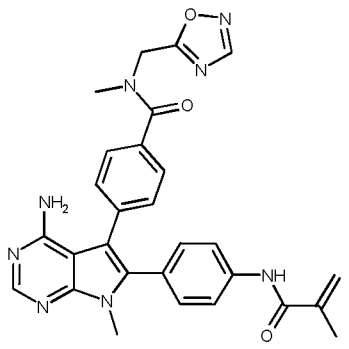
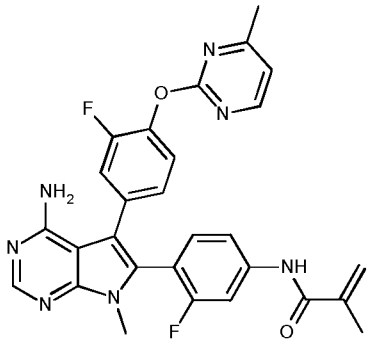
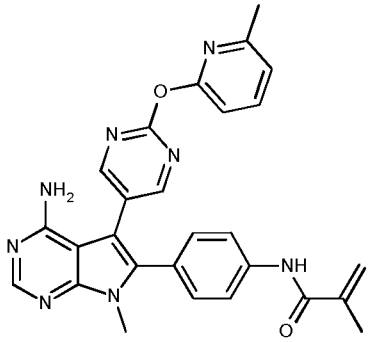
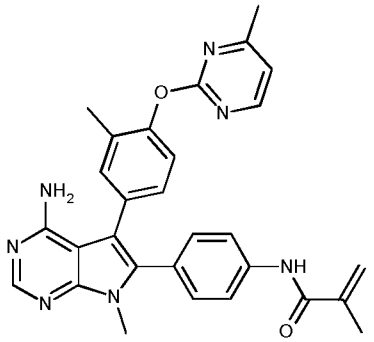
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
461		A	A
462		A	A
463		A	A
464		A	A

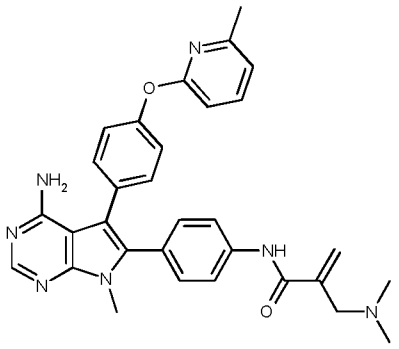
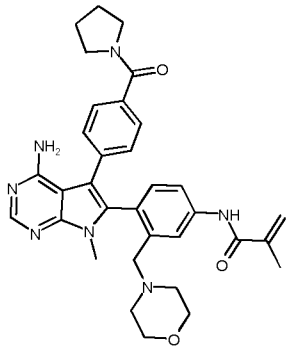
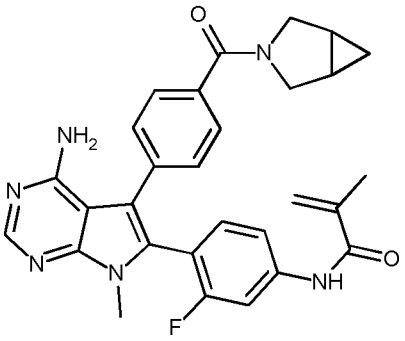
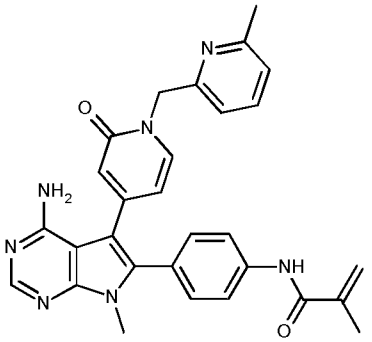
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
465		A	A
466		A	A
467		B	
468		A	A

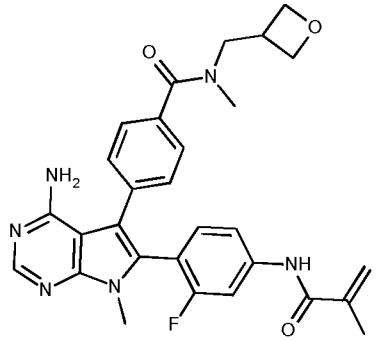
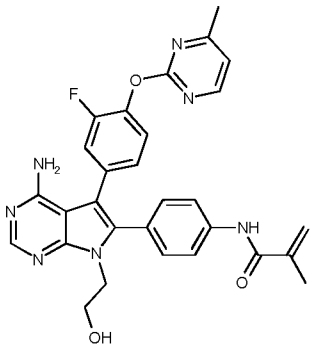
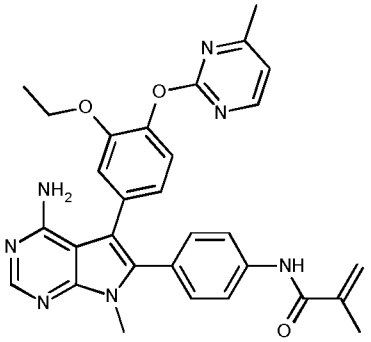
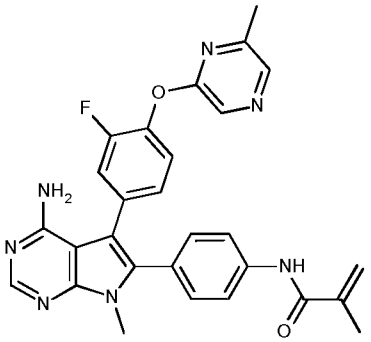
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
469		C	
470		B	
471		B	B
472		C	

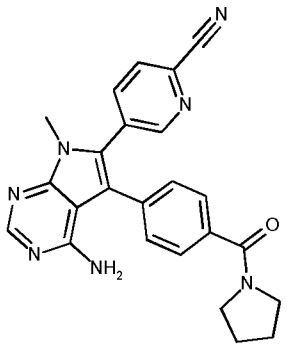
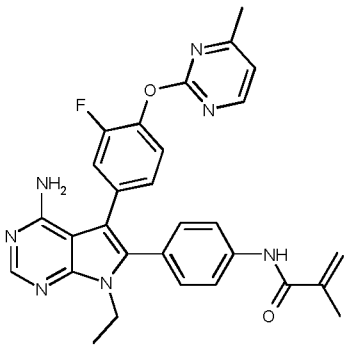
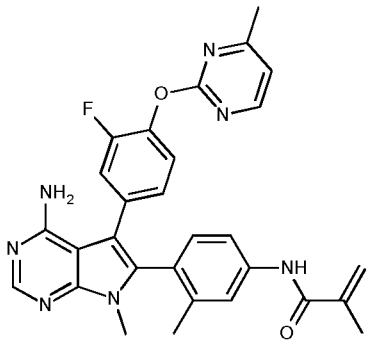
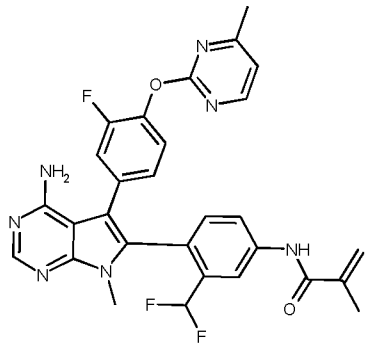
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
473		C	
474		A	A
475		D	C
476		A	A

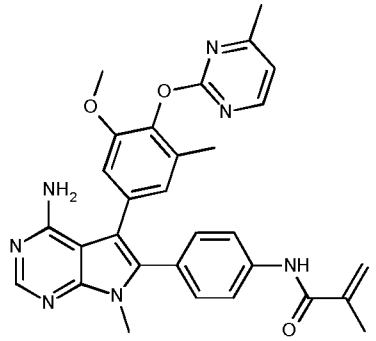
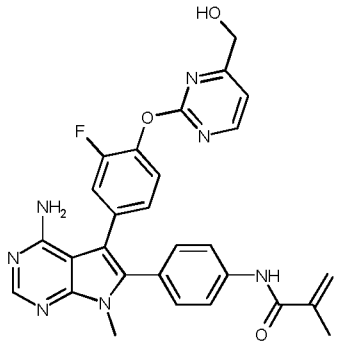
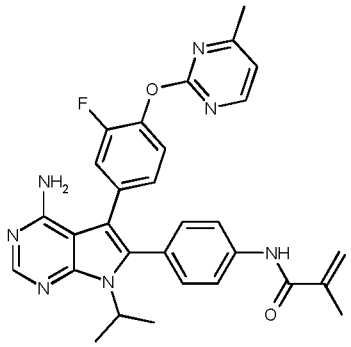
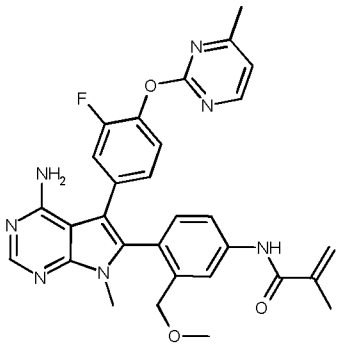
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
477		B	
478		B	
479		A	A
480		C	

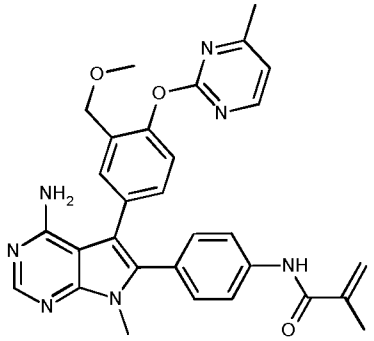
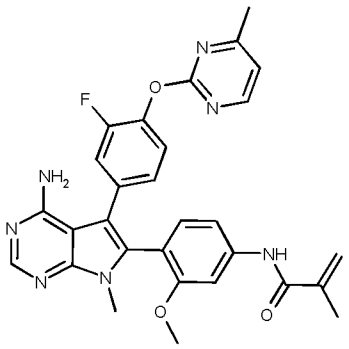
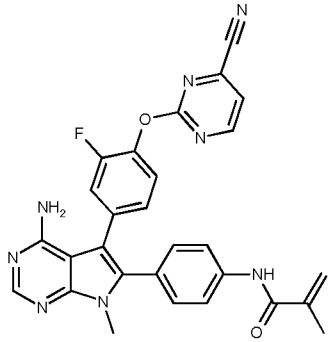
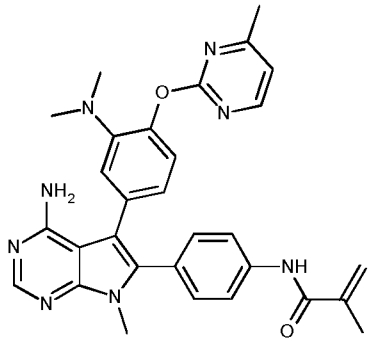
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
481		D	
482		A	A
483		D	
484		A	A

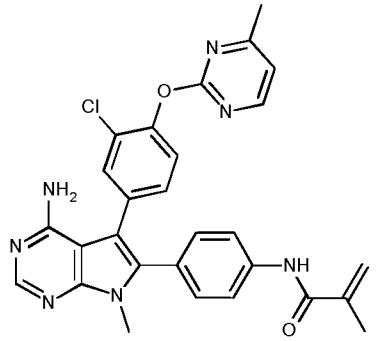
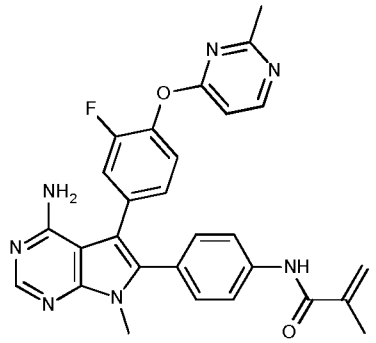
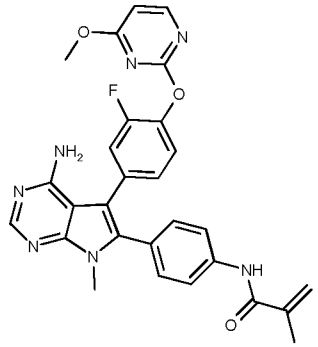
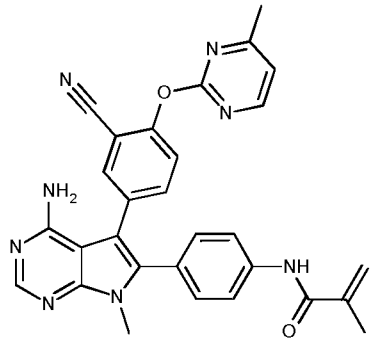
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
485		A	A
486		D	
487		A	A
488		D	

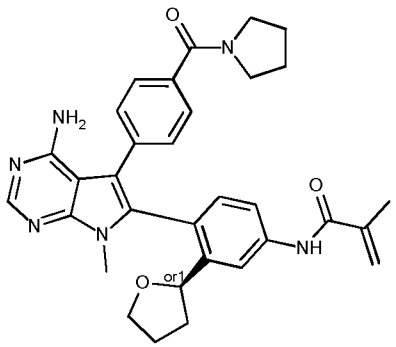
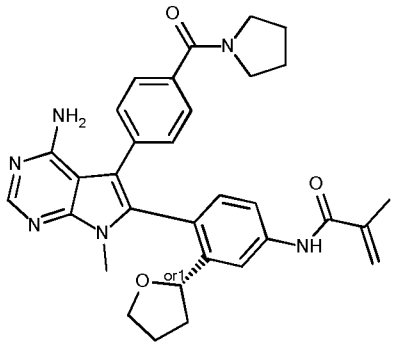
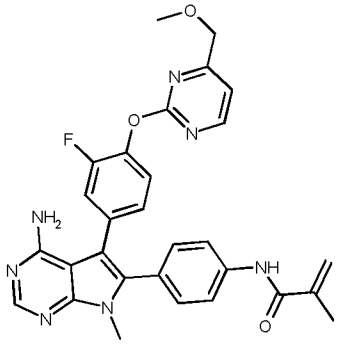
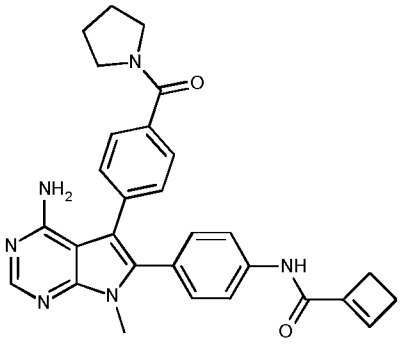
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
489		C	
490		A	A
491		D	
492		A	A

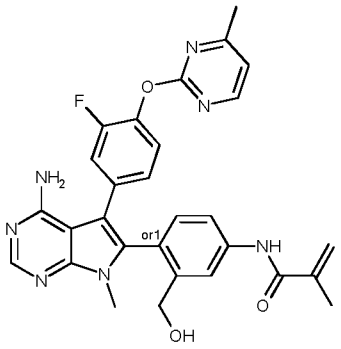
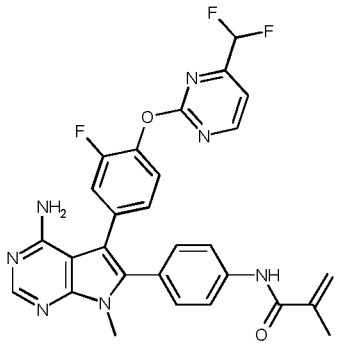
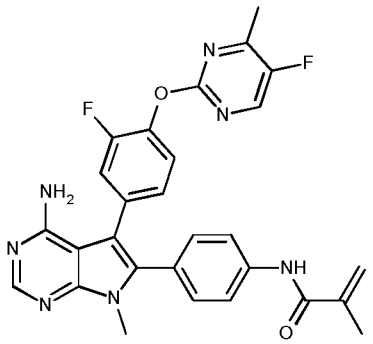
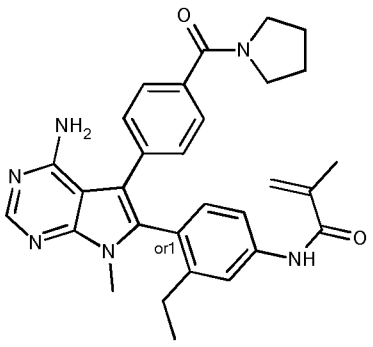
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
493		D	
494		A	A
495		A	A
496		A	A

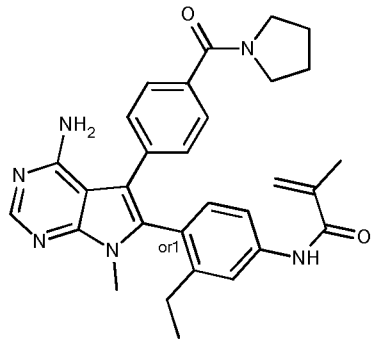
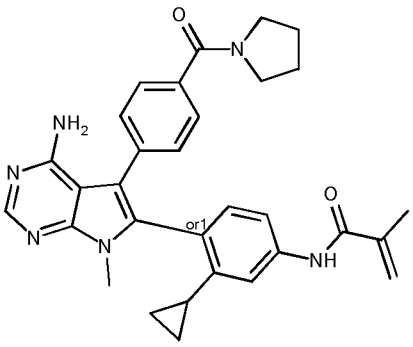
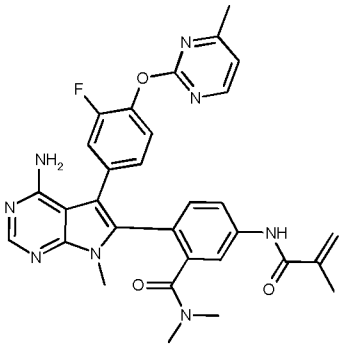
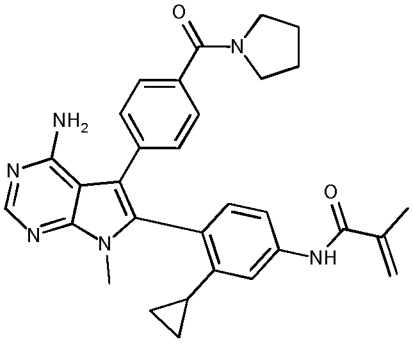
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
497		B	A
498		A	A
499		A	A
500		A	A

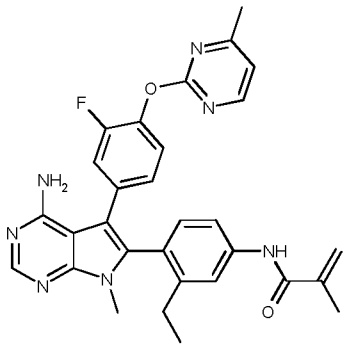
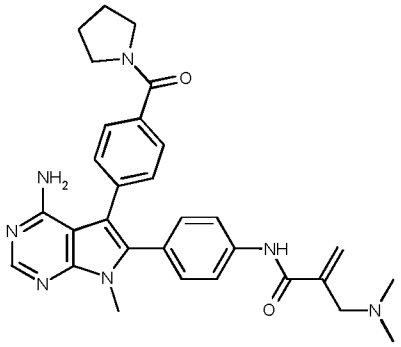
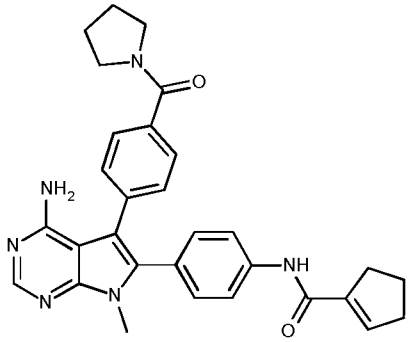
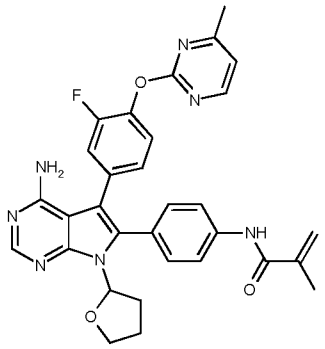
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
501		D	
502		A	A
503		A	A
504		D	

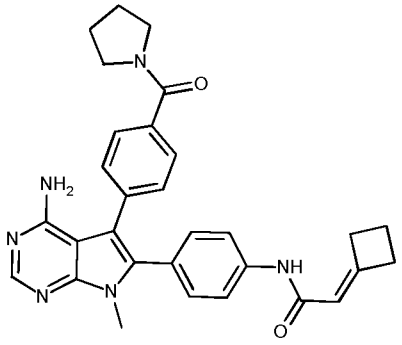
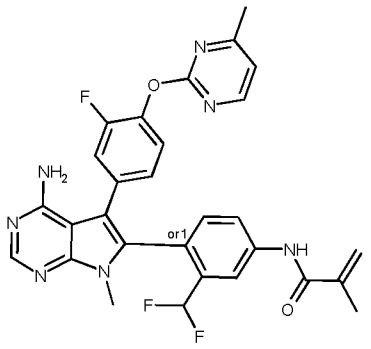
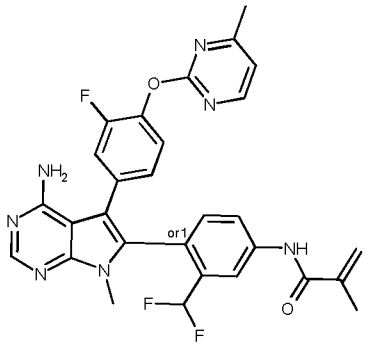
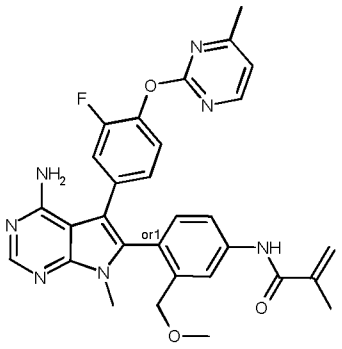
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
505		A	A
506		C	C
507		A	A
508		A	A

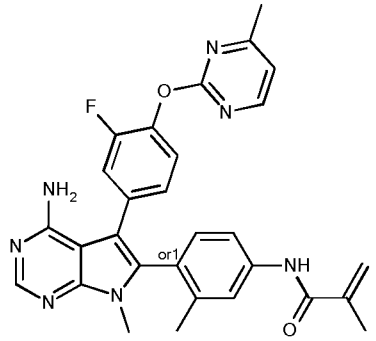
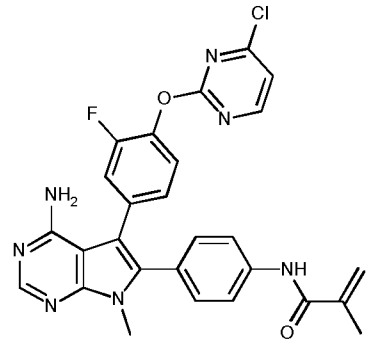
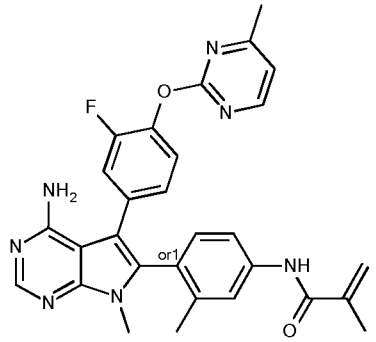
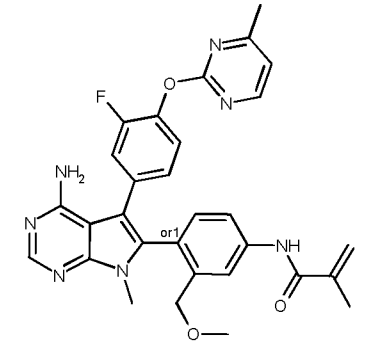
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
509		C	
510		A	
511		A	A
512		A	A

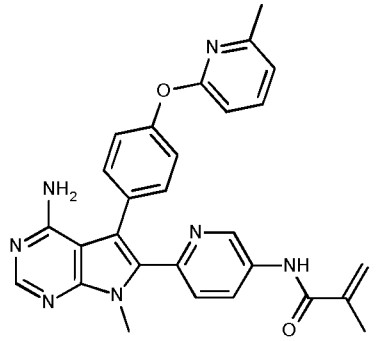
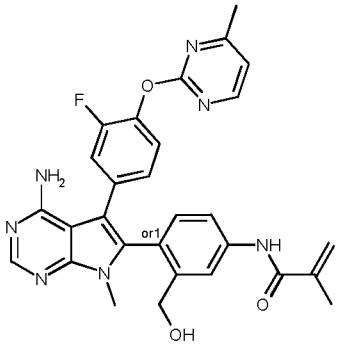
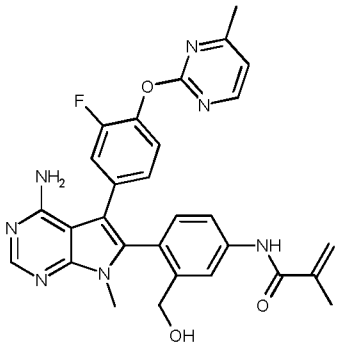
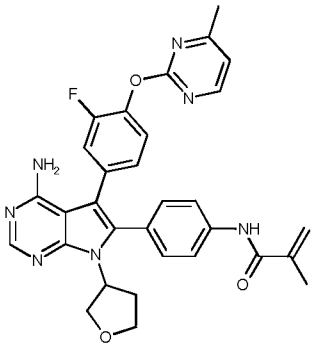
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
513		A	A
514		A	A
515		A	A
516		A	

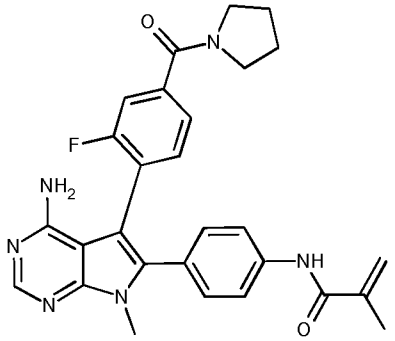
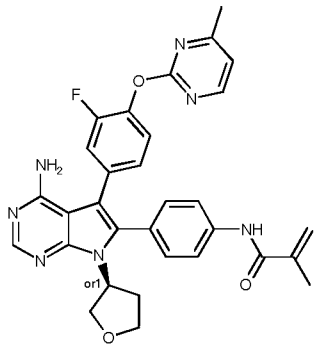
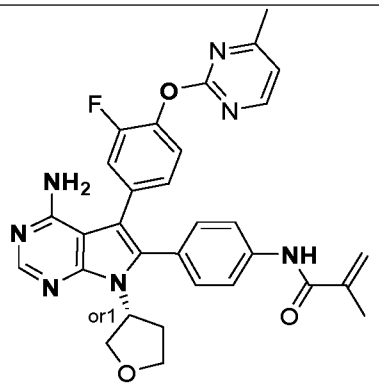
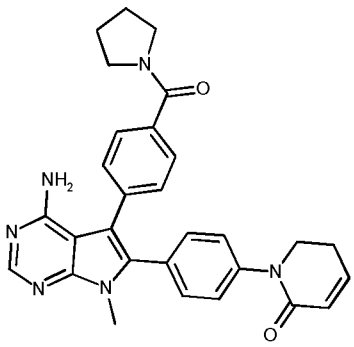
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
517		C	
518		A	
519		D	
520		B	B

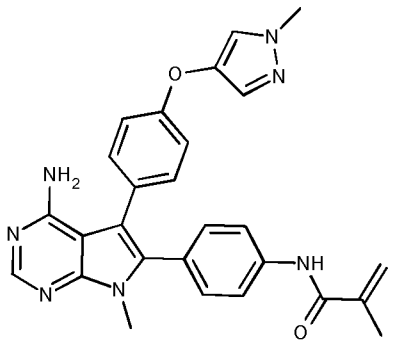
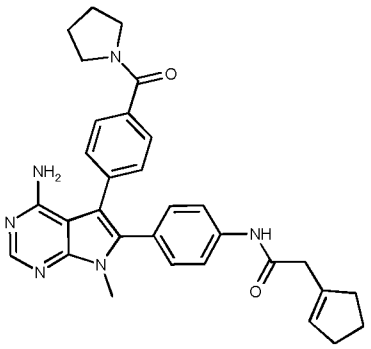
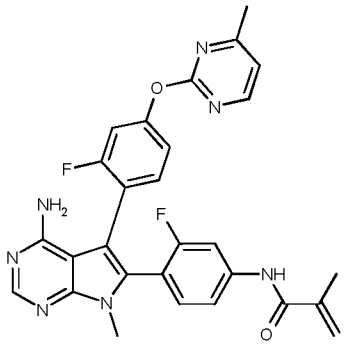
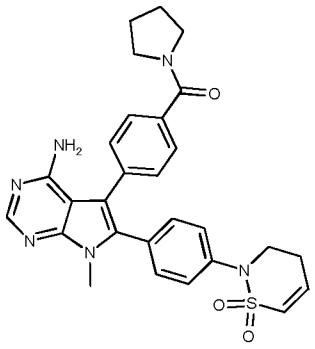
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
521		A	A
522		A	A
523		D	
524		A	A

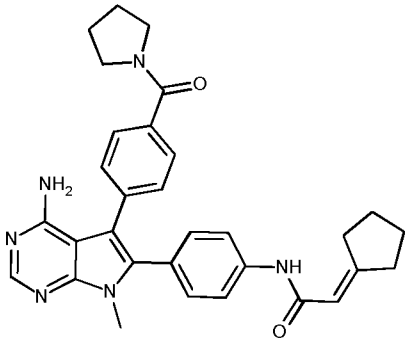
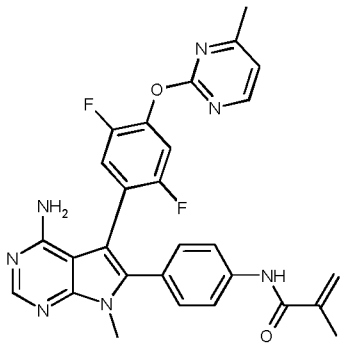
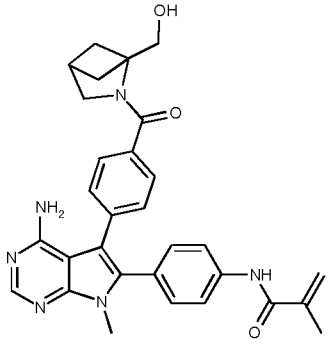
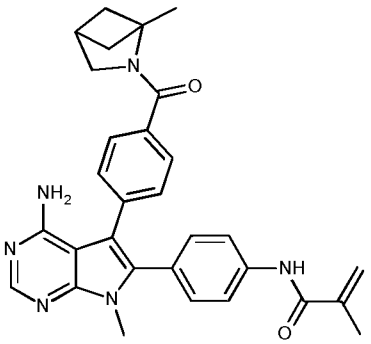
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
525		D	
526		A	A
527		A	A
528		A	

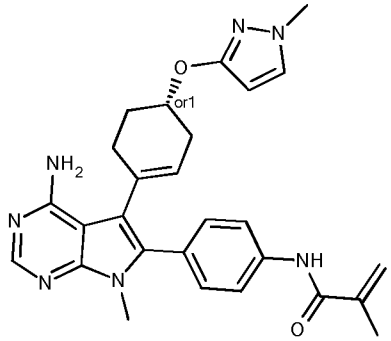
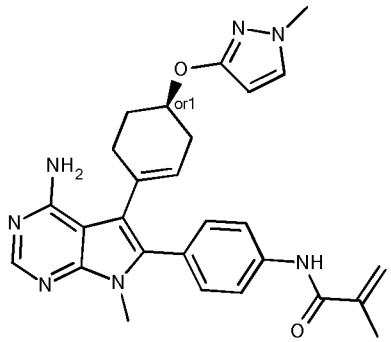
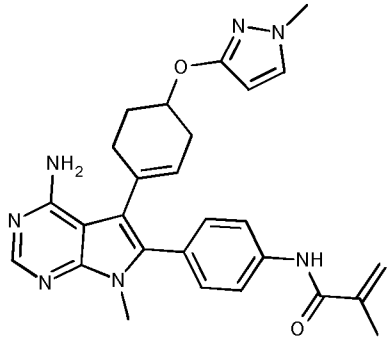
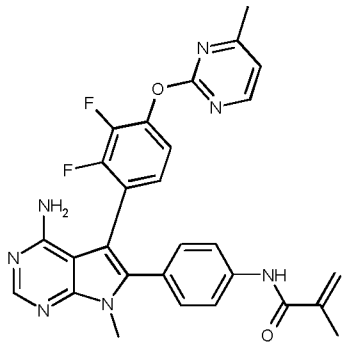
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
529		A	A
530		A	A
531		A	A
532		A	

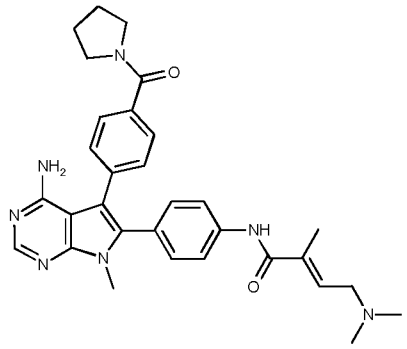
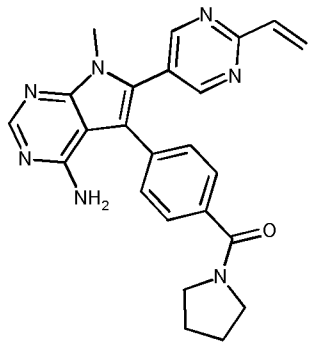
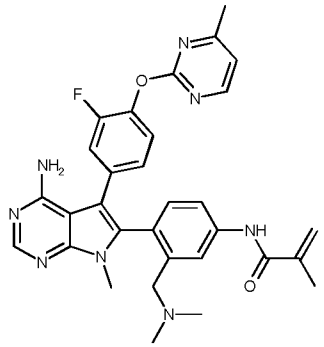
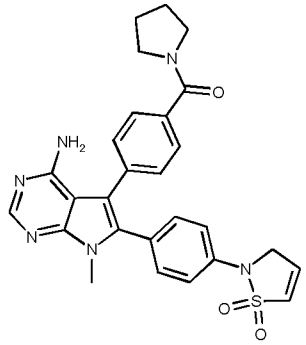
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
533		A	A
534		A	
535		A	A
536		A	

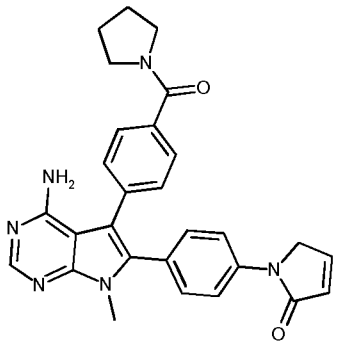
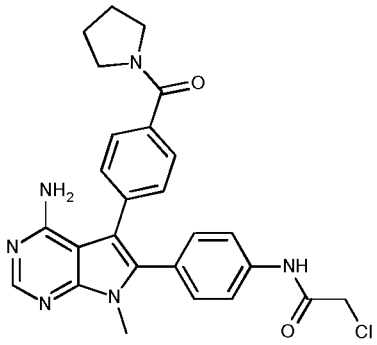
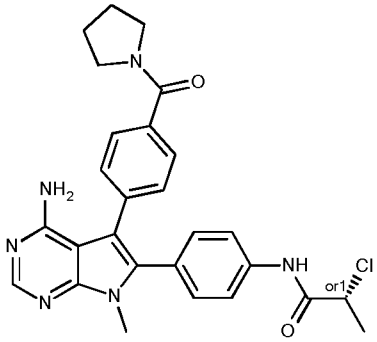
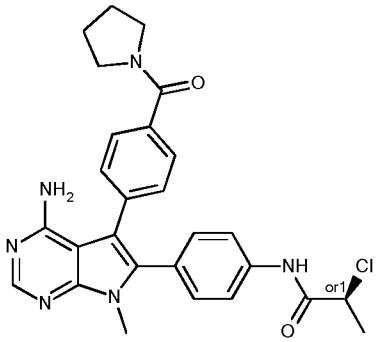
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
537		B	A
538		A	A
539		A	A
540		D	

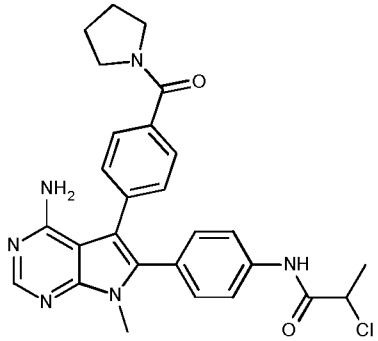
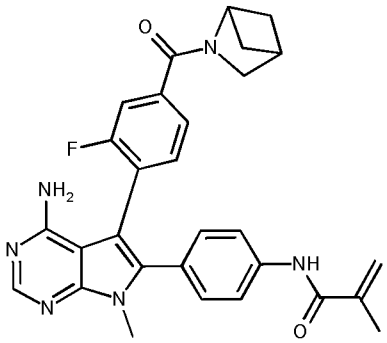
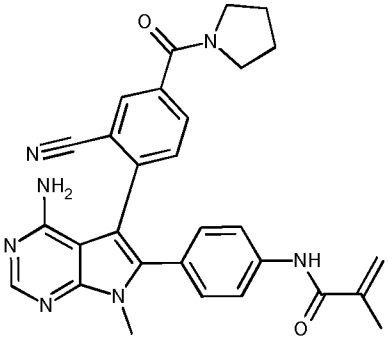
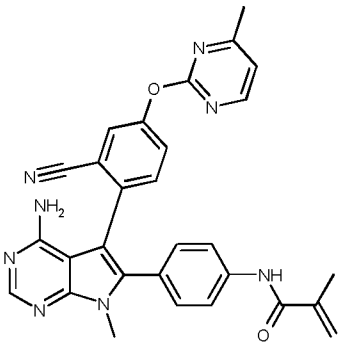
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
541		D	C
542		D	
543		A	A
544		D	

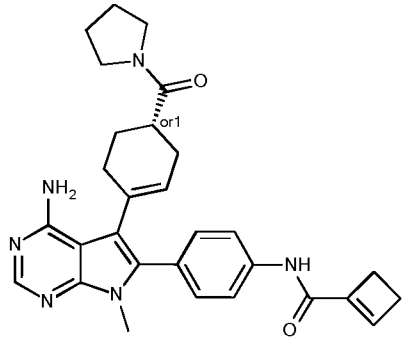
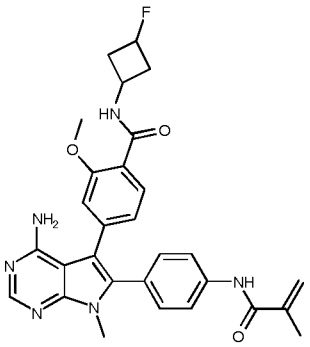
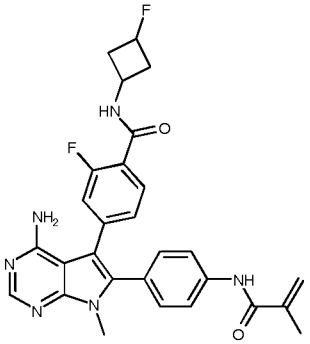
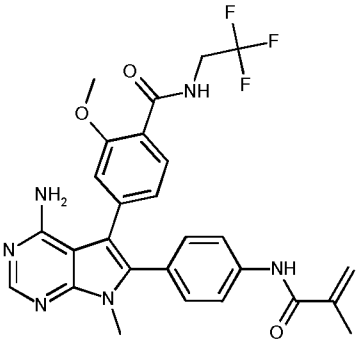
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
545		D	
546		A	A
547		C	
548		A	

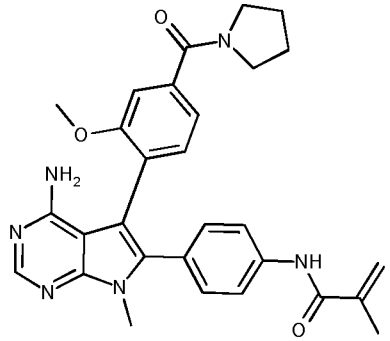
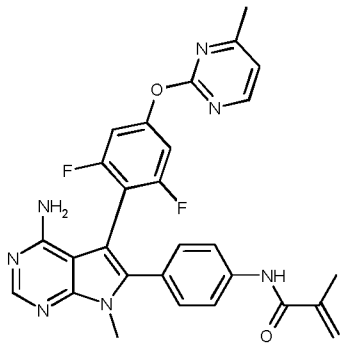
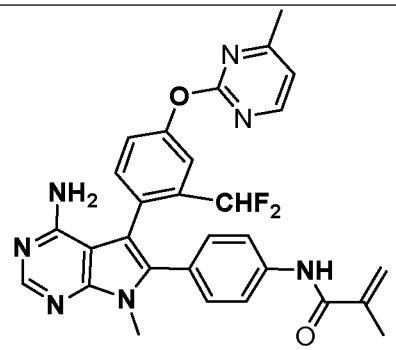
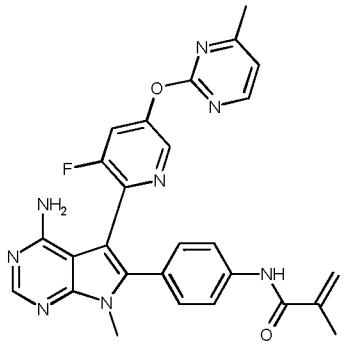
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
549		D	
550		B	A
551		C	
552		A	A

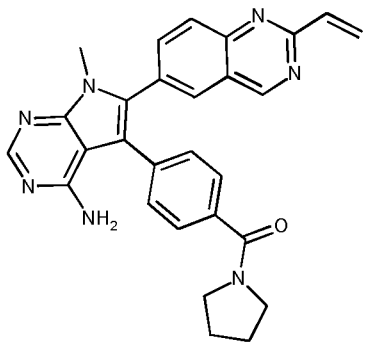
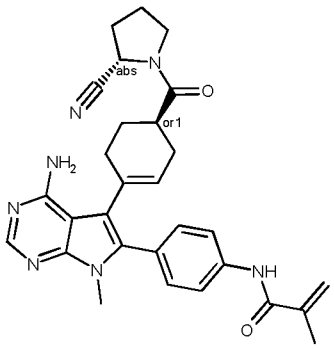
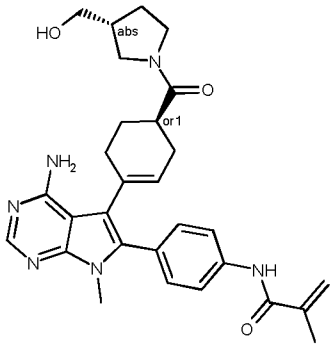
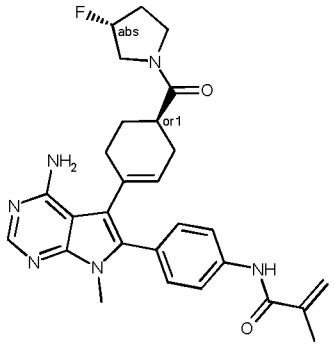
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
553		C	
554		C	C
555		A	
556		C	

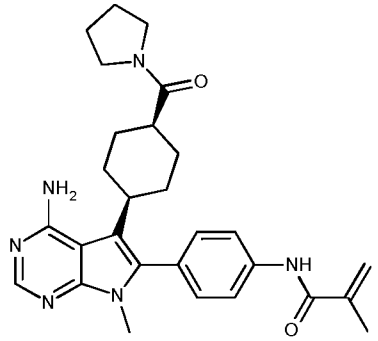
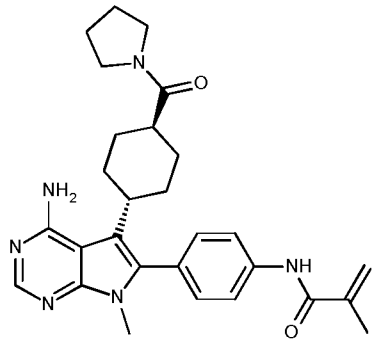
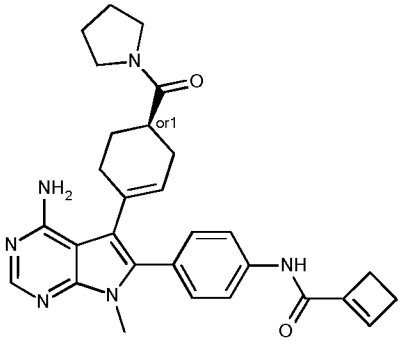
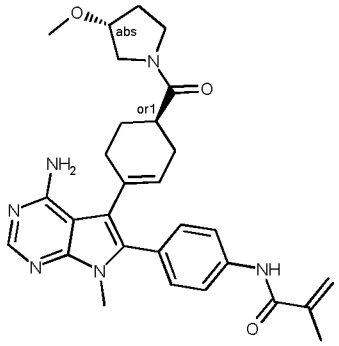
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
557		D	
558		A	A
559		C	C
560		B	B

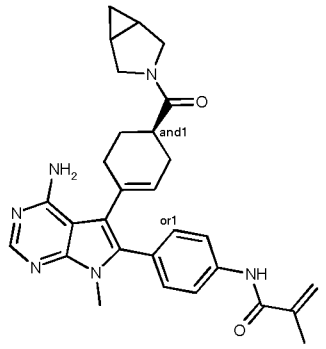
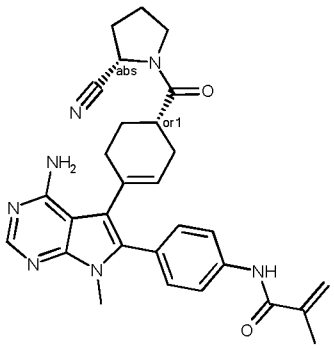
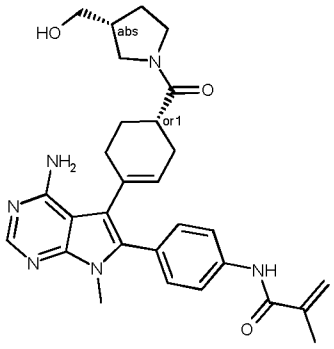
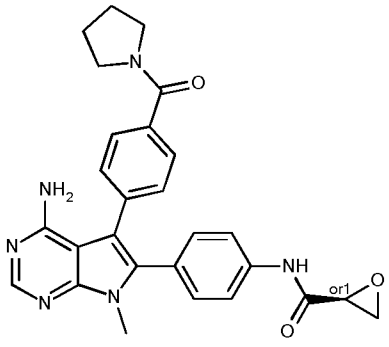
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
561		C	
562		B	A
563		D	C
564		D	C

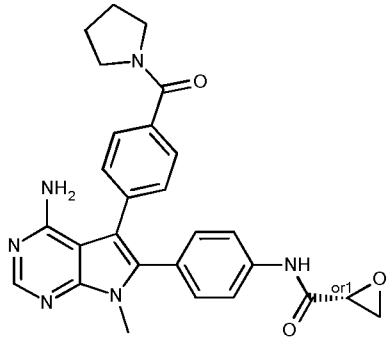
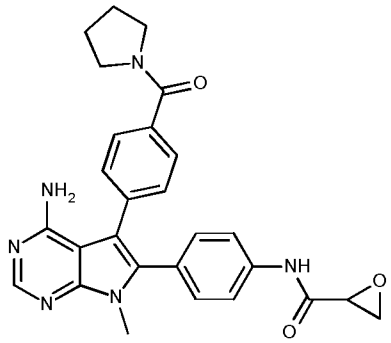
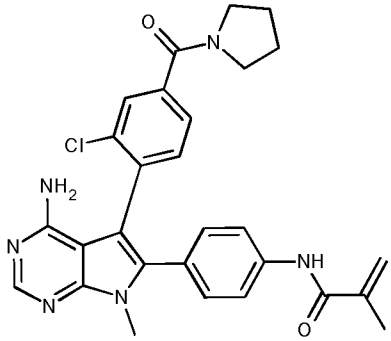
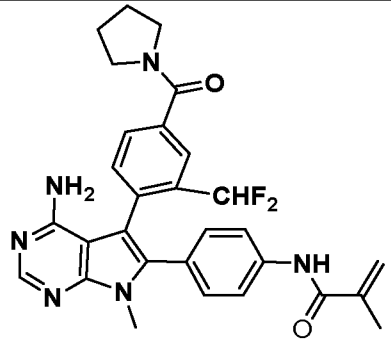
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
565		A	A
566		A	A
567		B	A
568		A	A

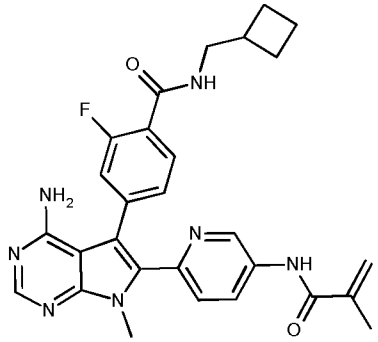
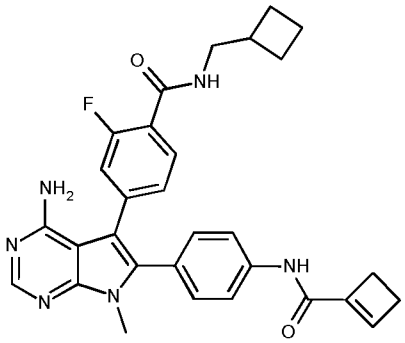
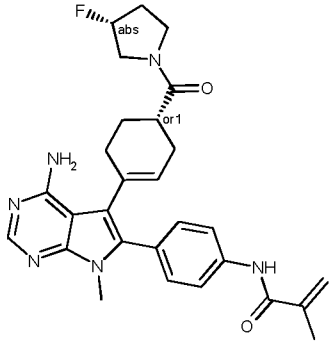
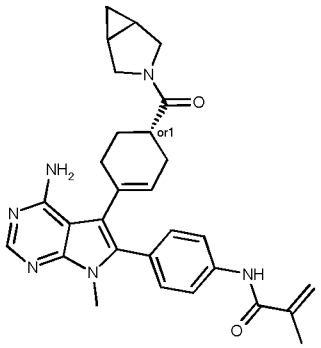
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
569		B	B
570		A	A
571		D	C
572		A	A

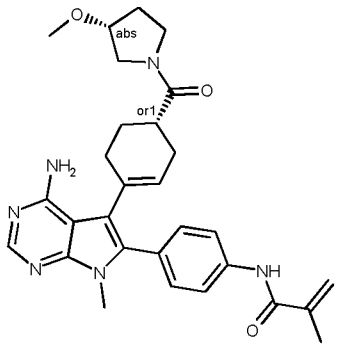
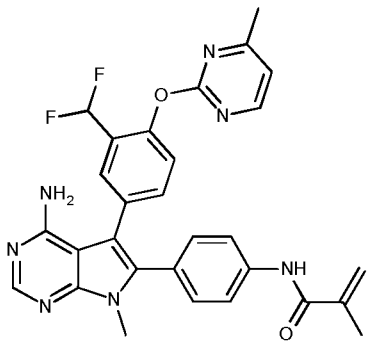
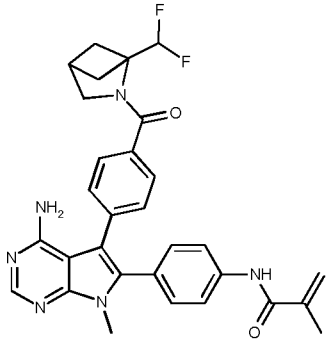
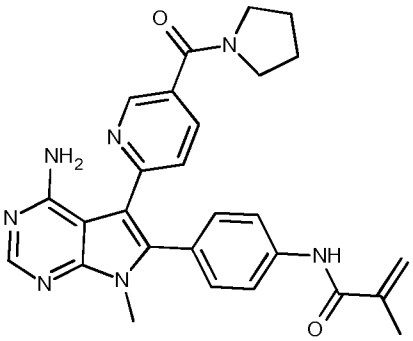
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
573		D	C
574		C	
575		D	
576		D	

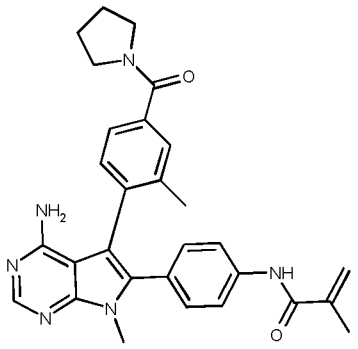
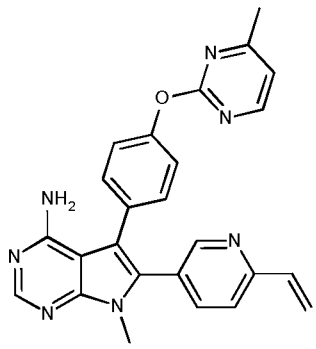
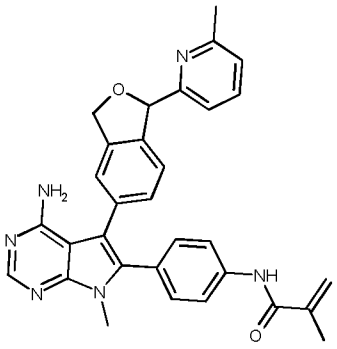
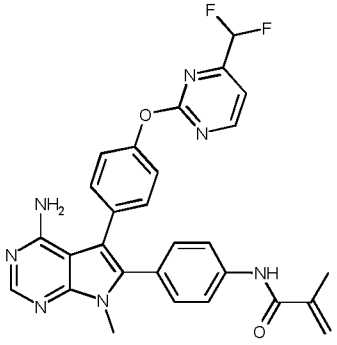
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
577		D	
578		D	
579		C	
580		D	

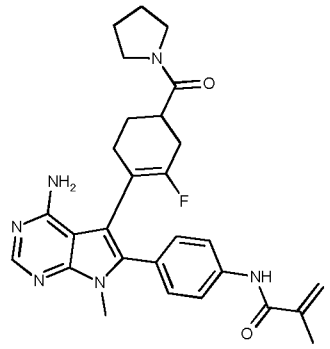
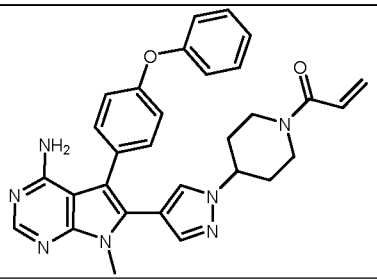
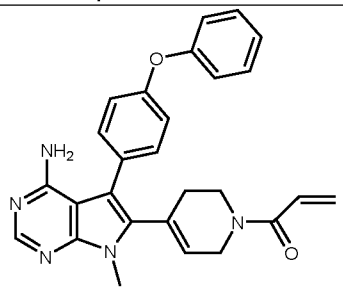
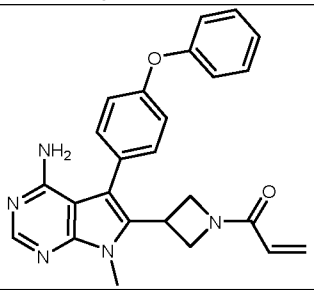
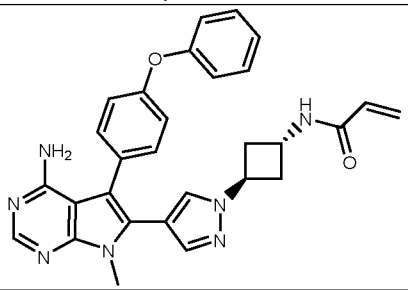
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
581		D	
582		A	A
583		C	
584		B	C

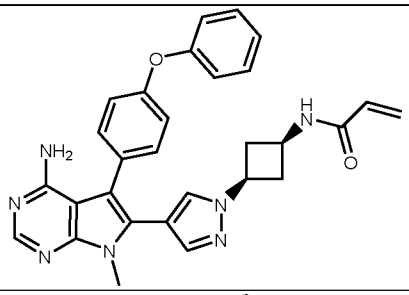
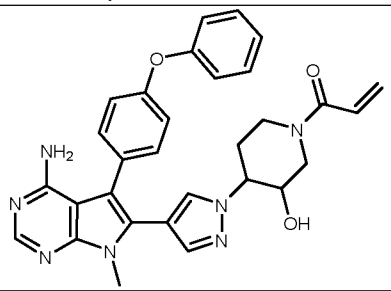
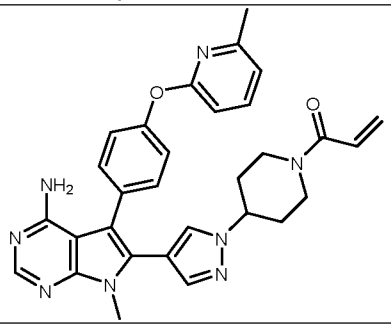
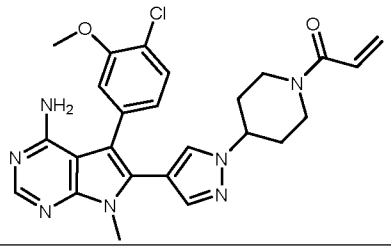
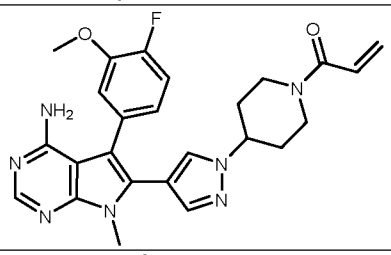
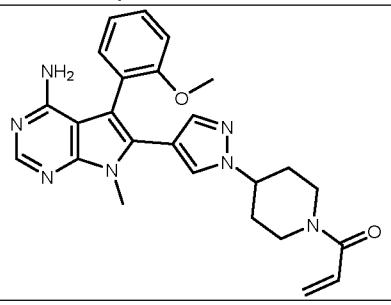
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
585		B	
586		B	
587		D	
588		D	

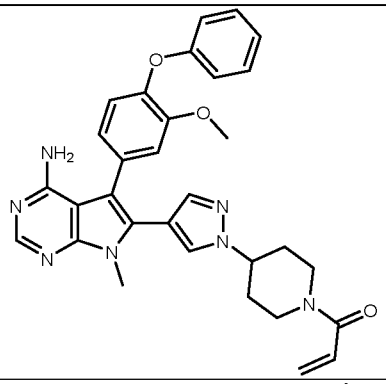
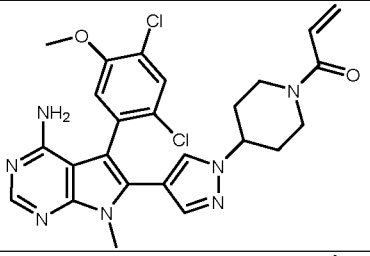
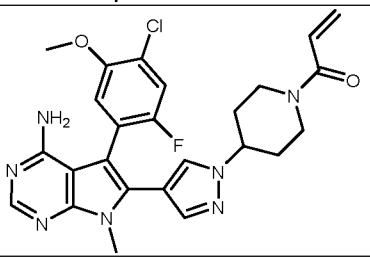
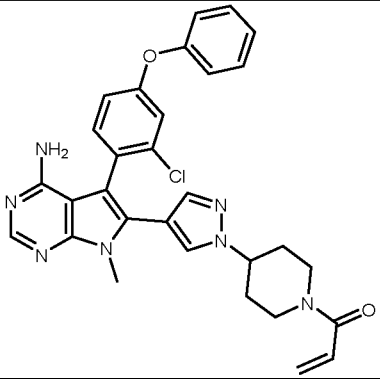
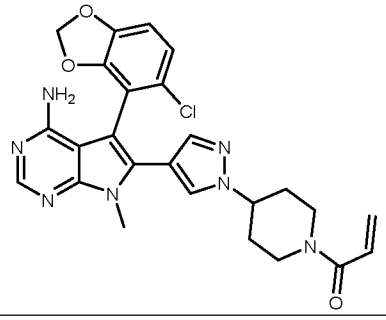
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
589		A	A
590		A	A
591		B	
592		A	A

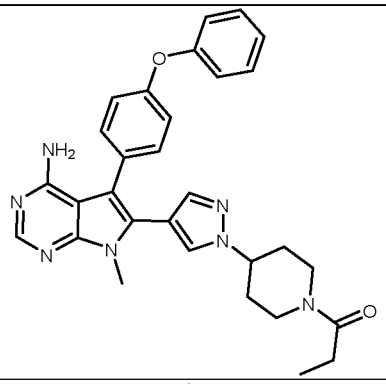
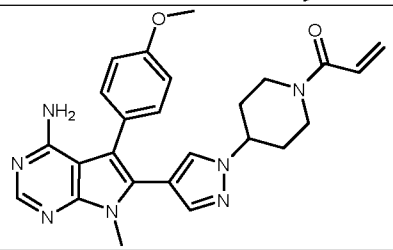
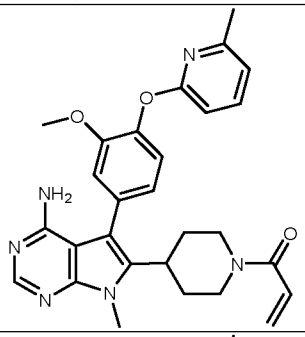
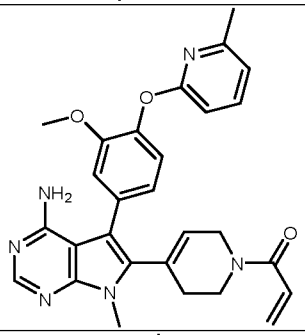
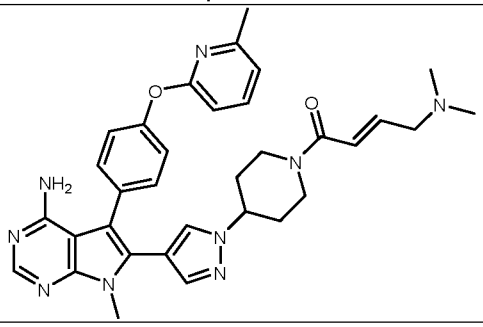
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
593		C	
594		B	A
595		A	
596		A	

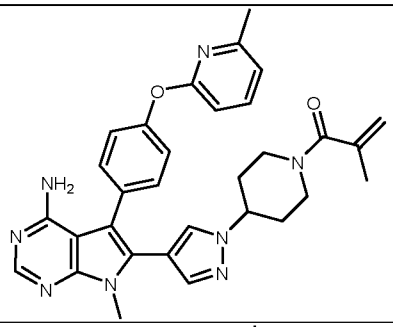
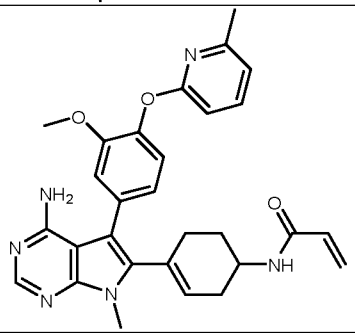
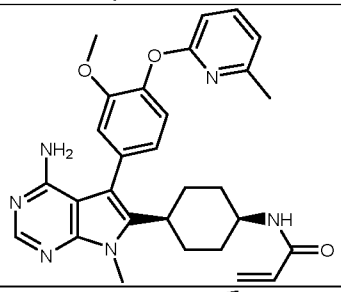
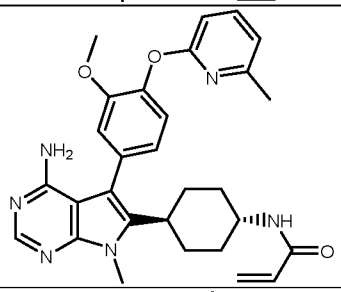
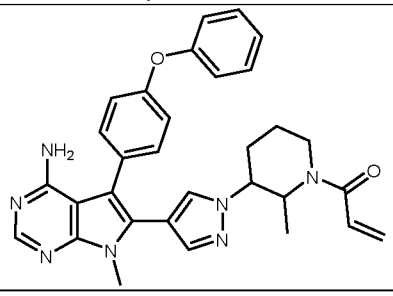
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
597		D	
598		B	C
599		B	
600		A	A

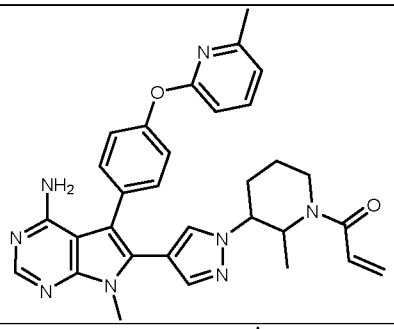
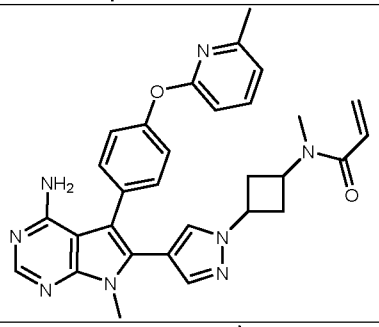
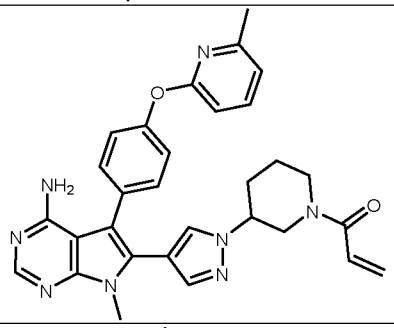
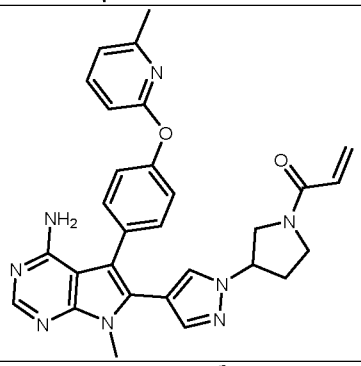
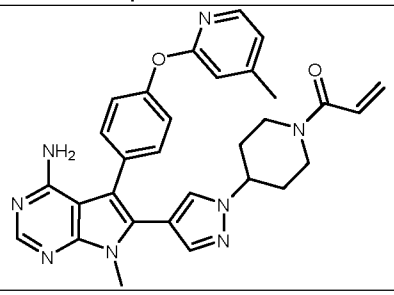
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
601		D	C
602		A	A
603		A	A
604		A	
605		A	

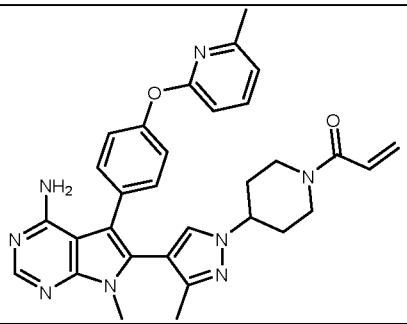
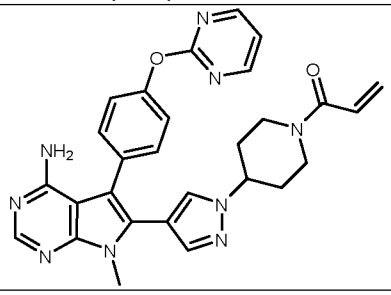
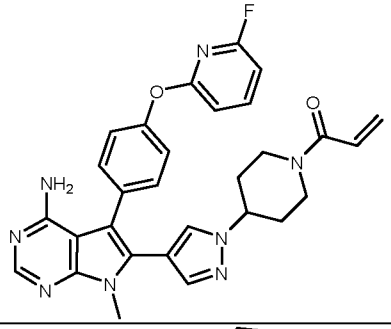
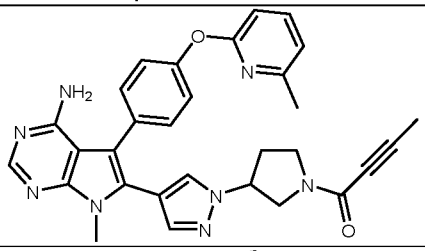
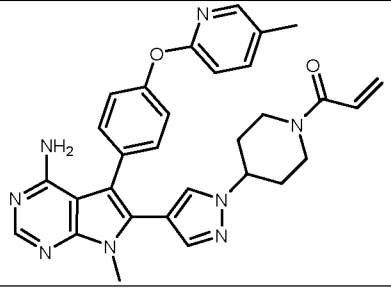
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
606		A	
607		A	A
608		A	A
609		C	
610		C	
611		D	

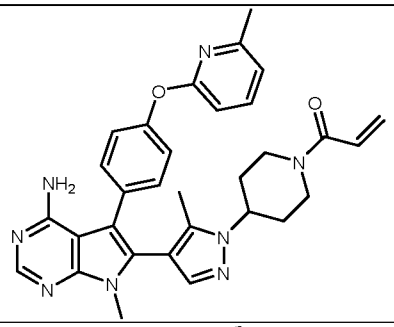
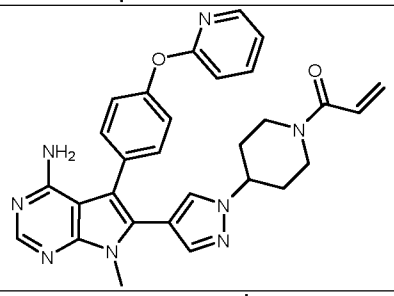
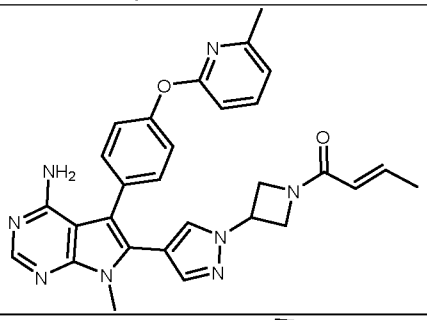
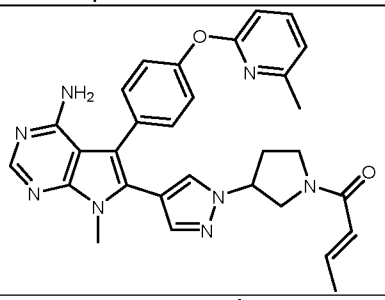
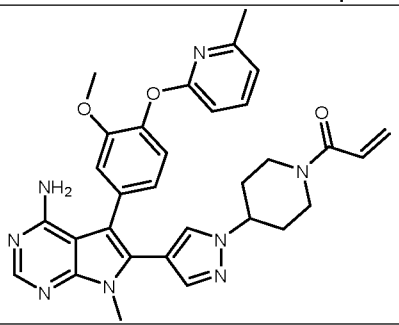
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
612		B	
613		D	
614		D	
615		A	
616		D	

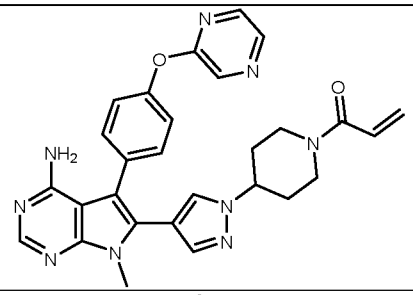
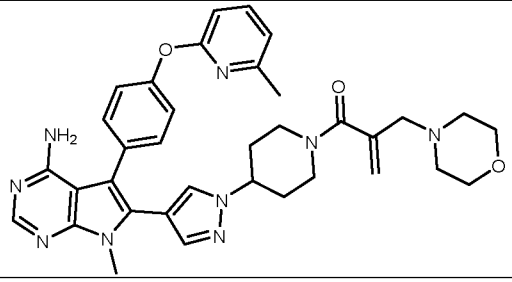
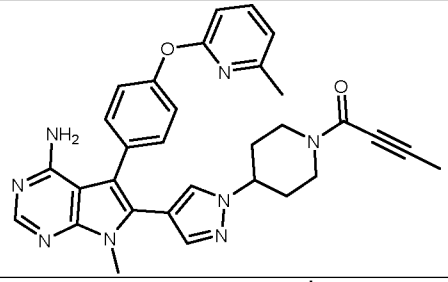
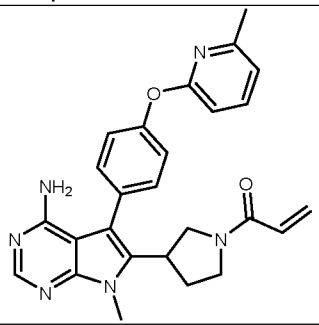
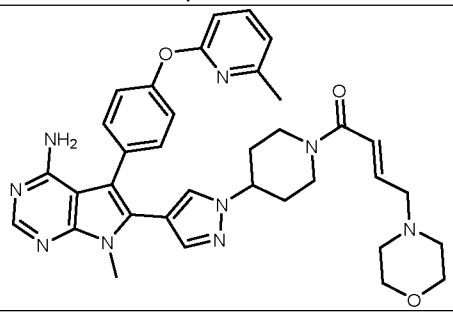
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
617		B	C
618		A	A
619		B	B
620		A	A
621		A	A

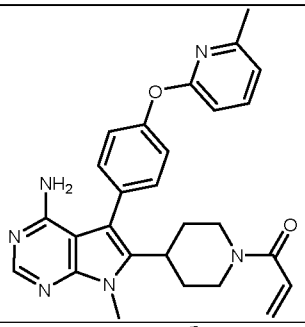
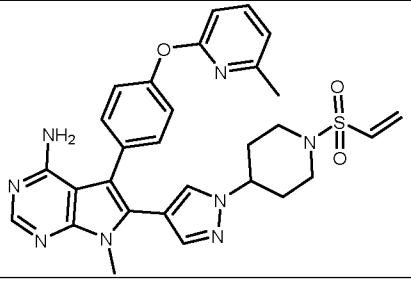
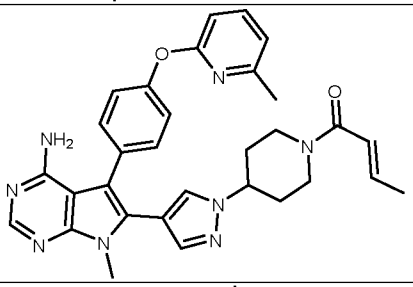
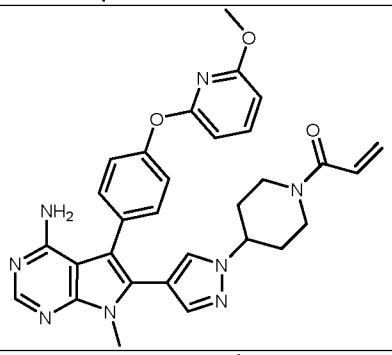
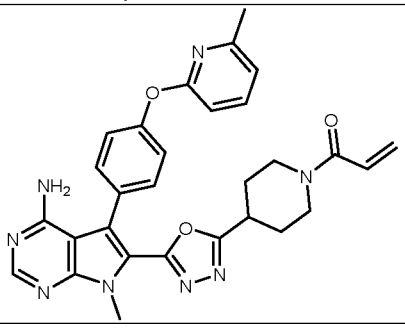
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
622		C	D
623		B	B
624		D	
625		C	
626		B	C

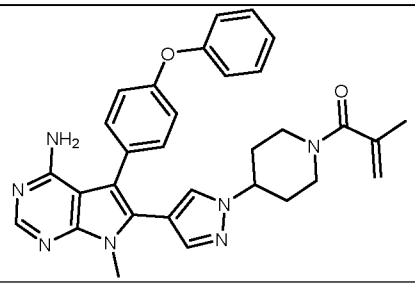
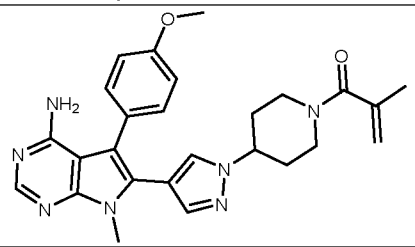
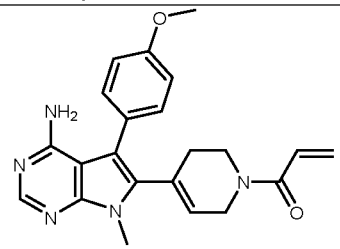
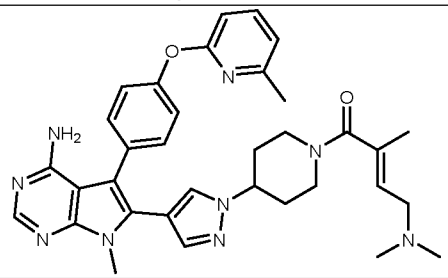
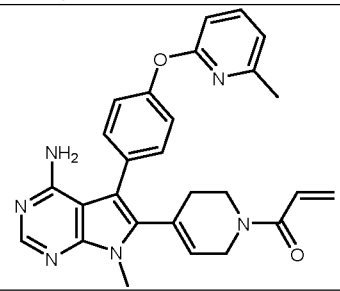
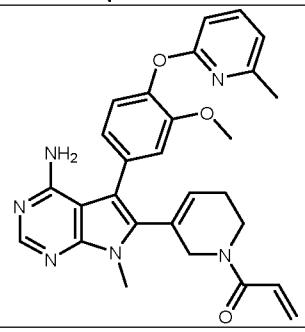
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
627		A	A
628		A	A
629		A	A
630		A	A
631		B	B

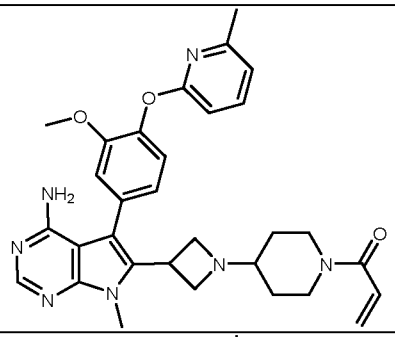
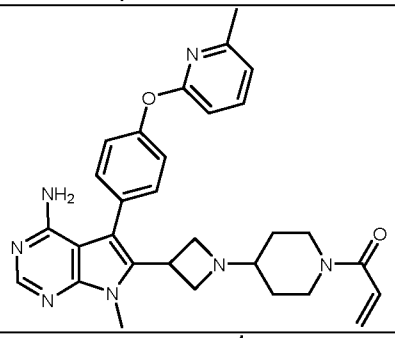
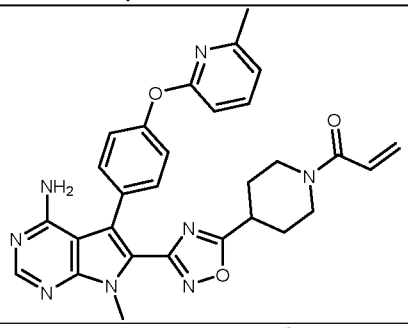
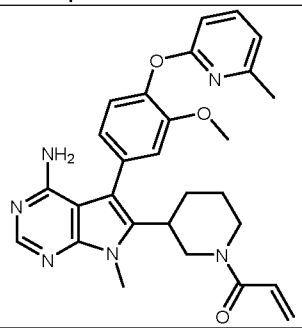
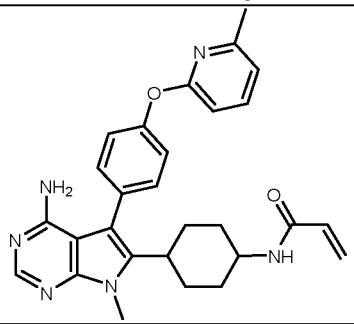
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
632		A	A
633		B	B
634		A	A
635		B	A
636		B	A

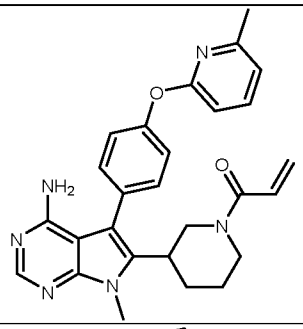
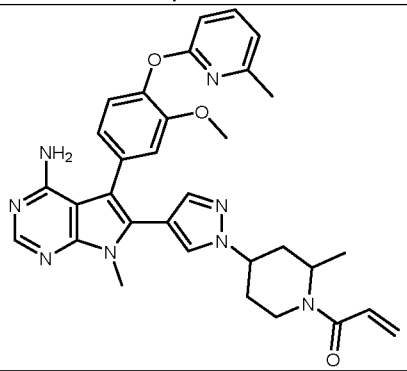
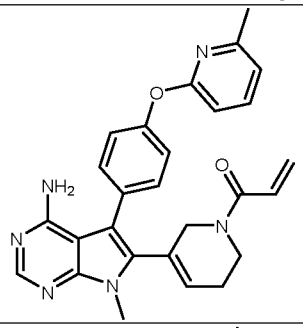
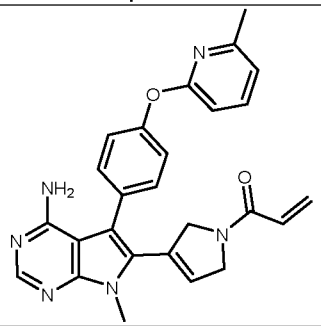
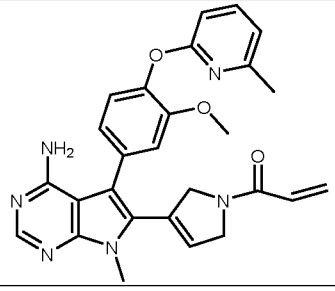
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
637		A	A
638		A	A
639		A	A
640		A	A
641		A	A

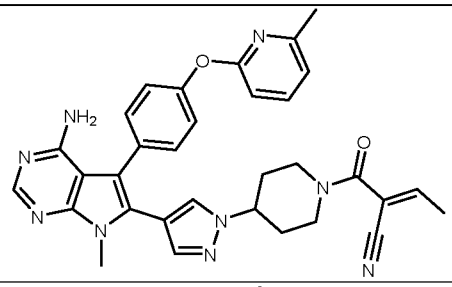
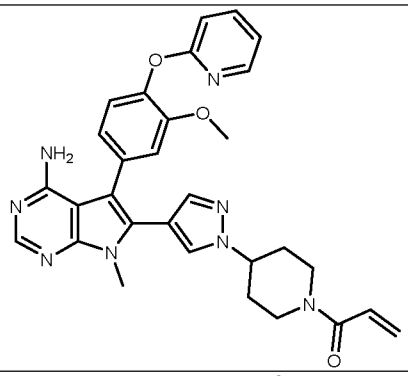
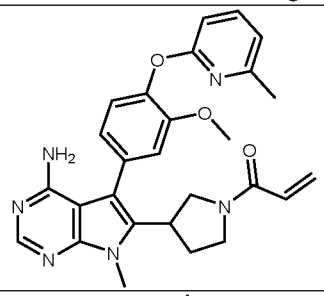
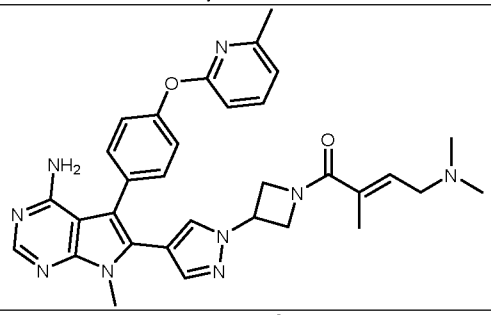
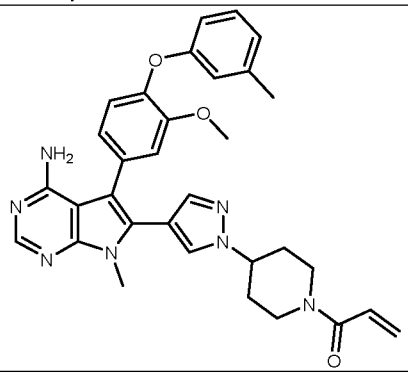
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
642		C	B
643		C	C
644		C	C
645		A	A
646		B	B

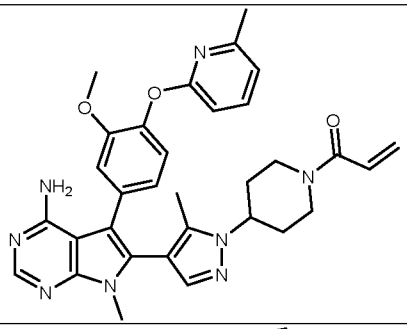
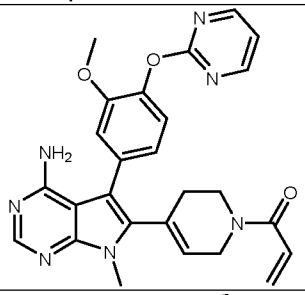
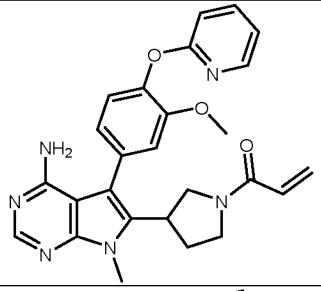
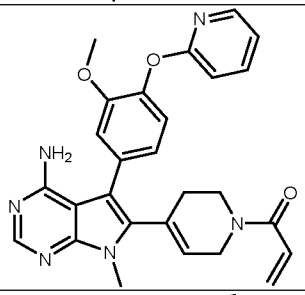
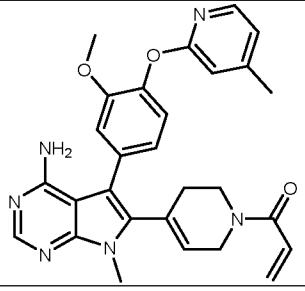
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
647		A	A
648		A	B
649		B	C
650		A	A
651		B	A

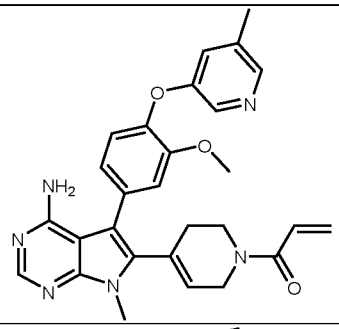
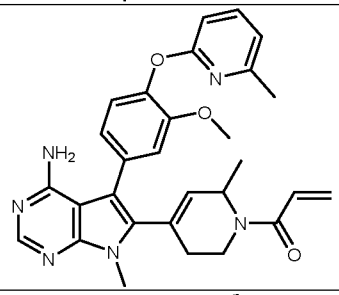
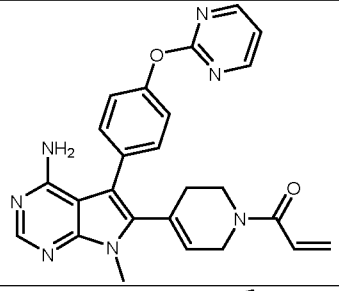
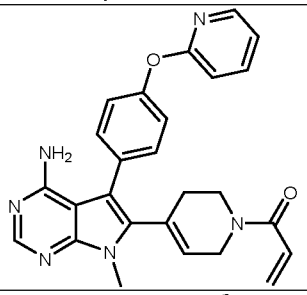
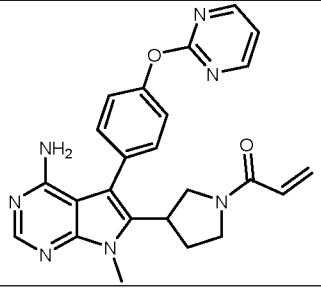
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
652		B	D
653		C	D
654		A	A
655		C	D
656		A	A
657		D	D

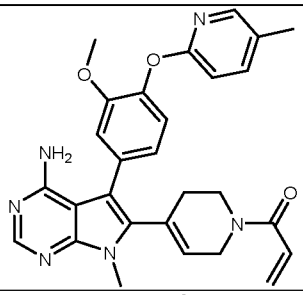
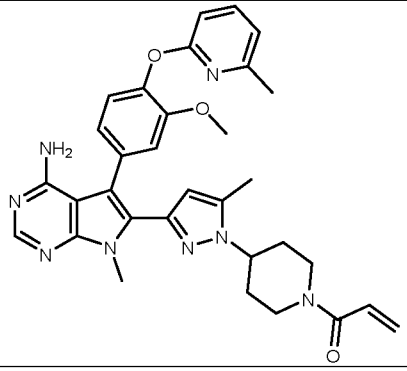
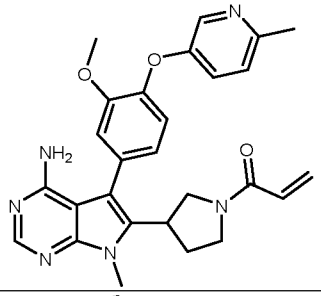
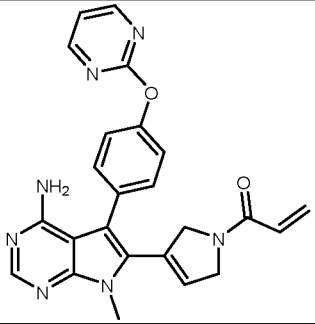
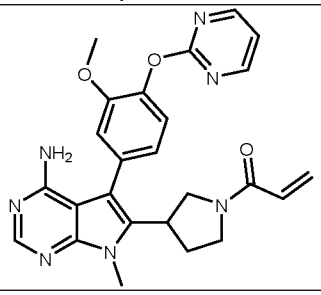
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
658		D	
659		D	
660		A	A
661		D	D
662		B	C

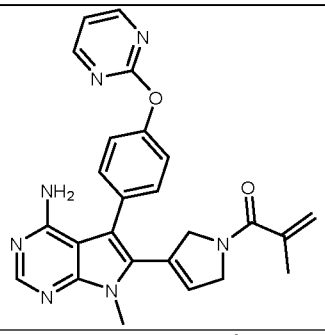
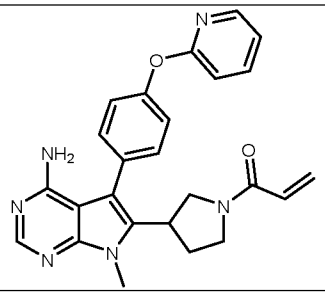
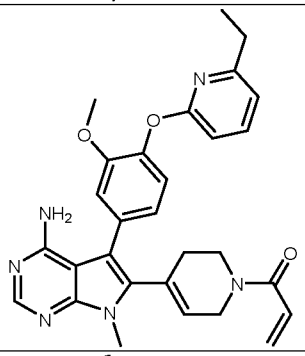
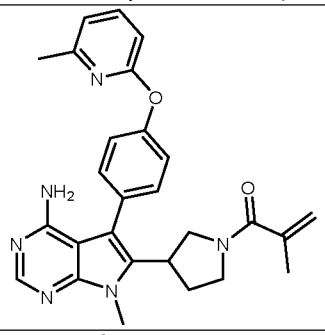
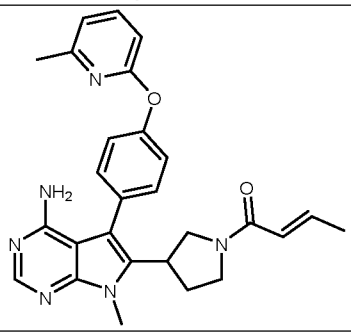
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
663		C	C
664		B	B
665		B	C
666		A	A
667		B	B

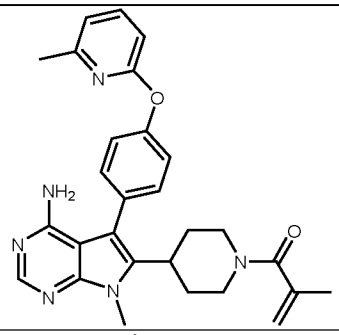
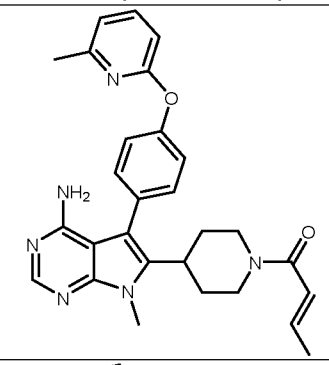
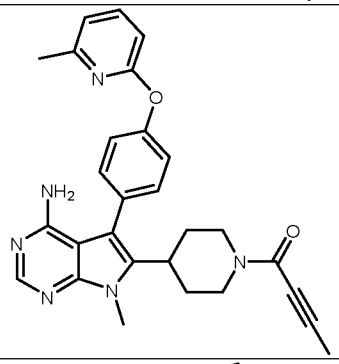
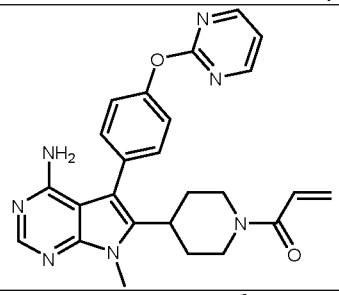
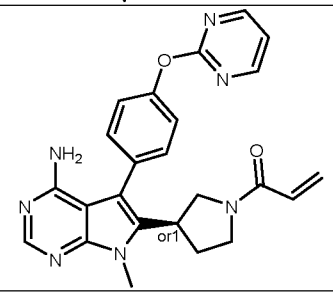
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
668		A	D
669		C	C
670		C	C
671		C	D
672		B	C

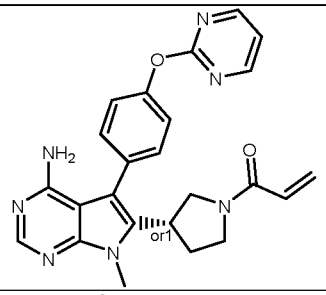
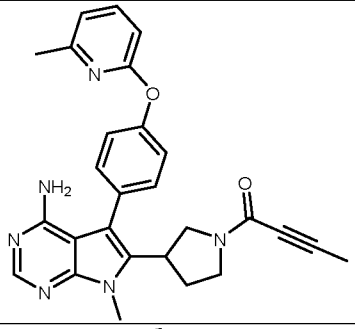
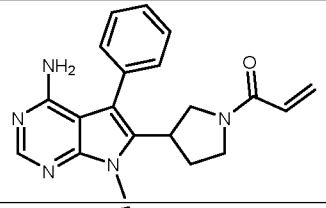
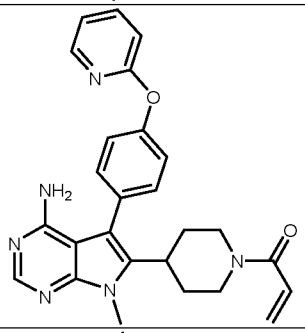
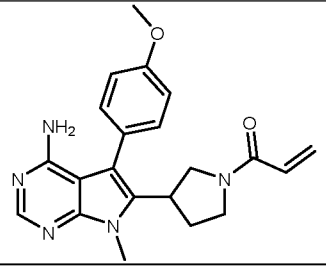
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
673		A	A
674		A	A
675		C	D
676		A	A
677		A	A

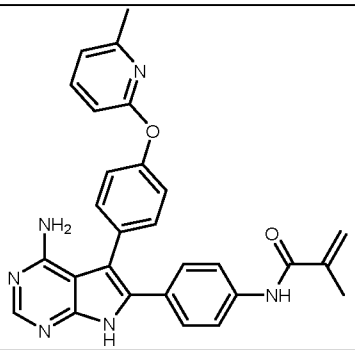
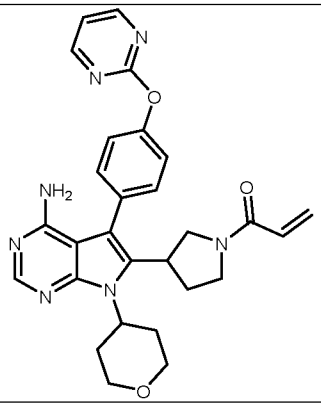
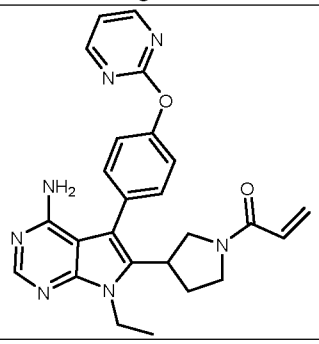
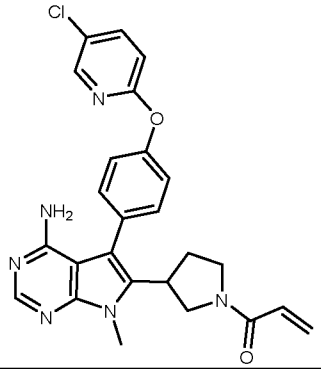
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
678		A	B
679		A	
680		A	A
681		A	A
682		B	A

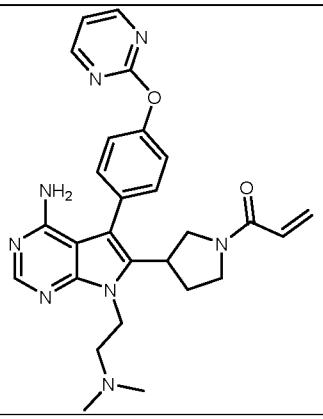
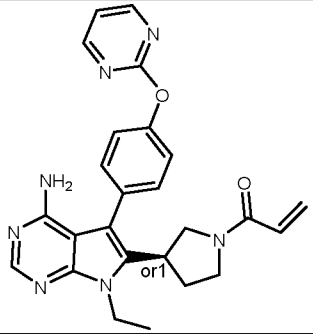
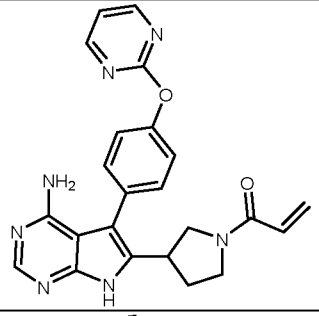
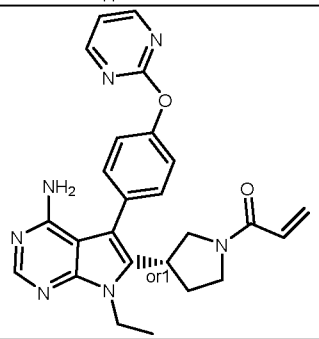
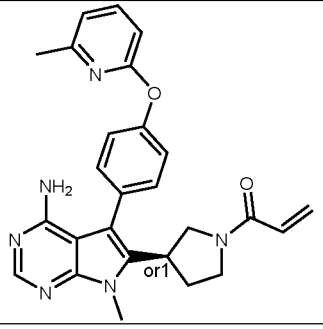
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
683		A	A
684		D	D
685		D	D
686		A	A
687		D	D

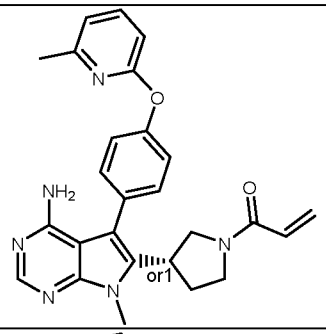
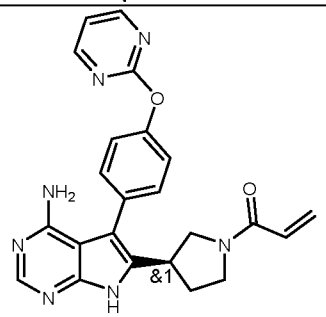
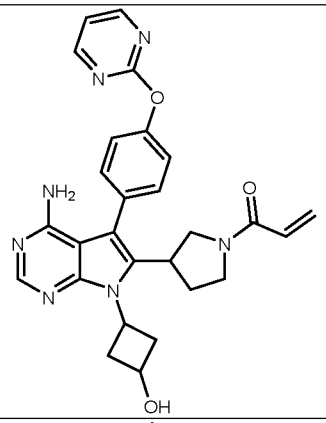
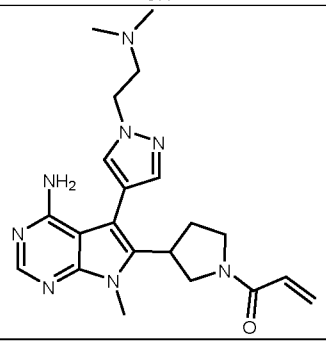
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
688		D	D
689		A	A
690		A	A
691		C	D
692		D	D

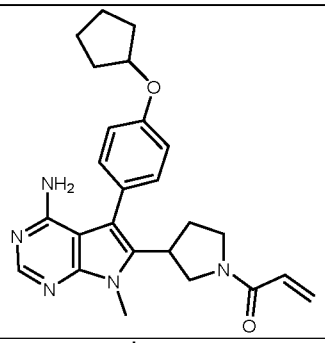
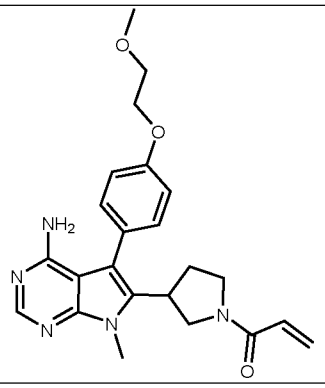
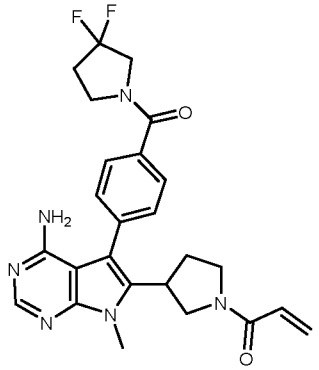
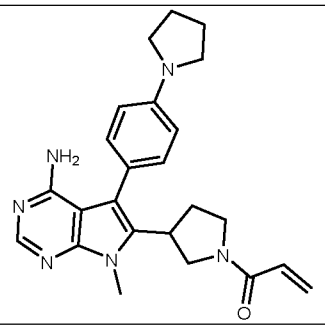
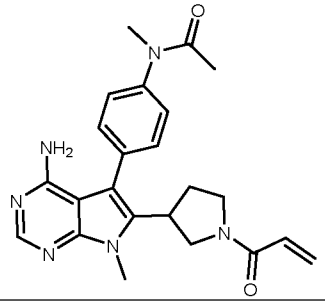
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
693		C	D
694		C	C
695		B	A
696		C	B
697		A	A

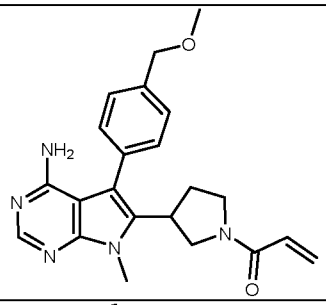
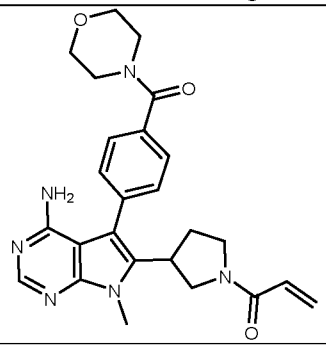
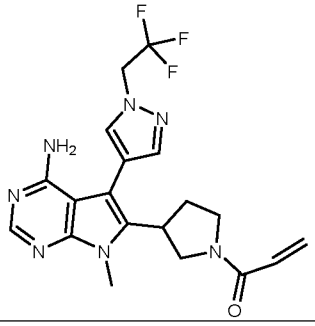
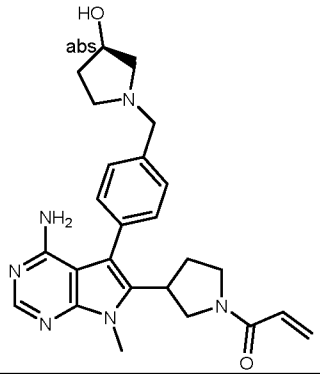
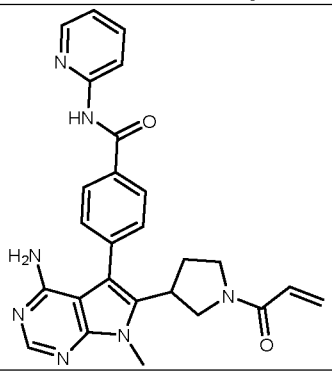
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
698		C	B
699		B	A
700		D	C
701		A	A
702		C	B

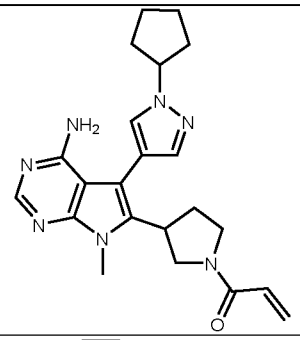
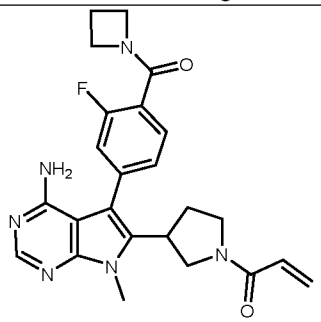
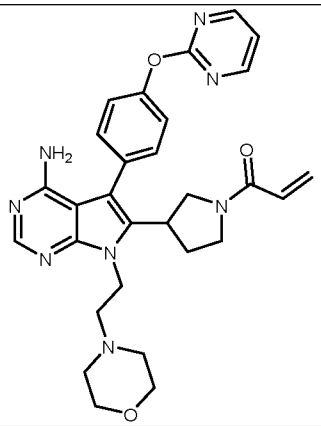
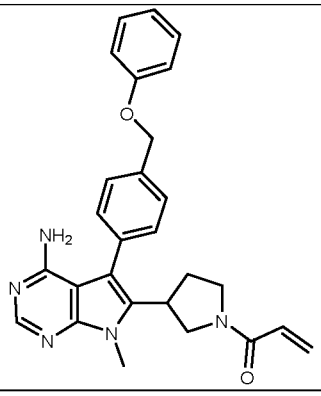
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
703		A	A
704		C	B
705		B	A
706		A	A

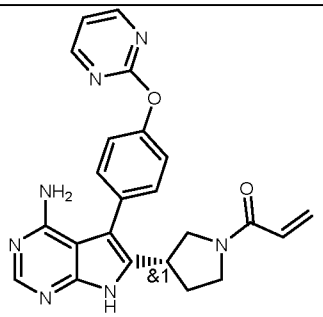
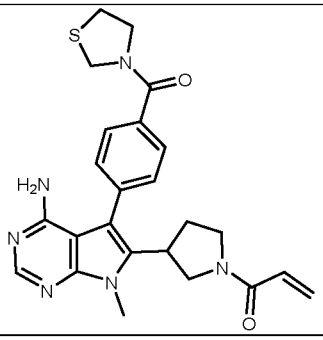
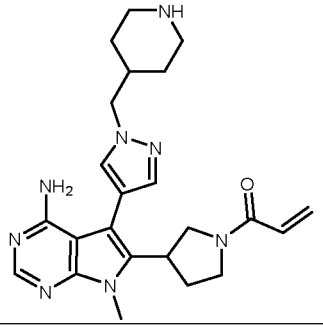
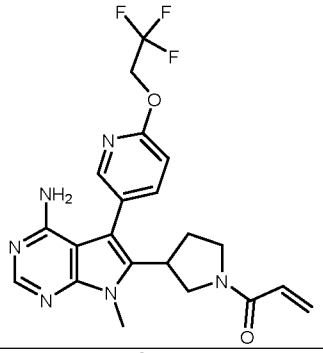
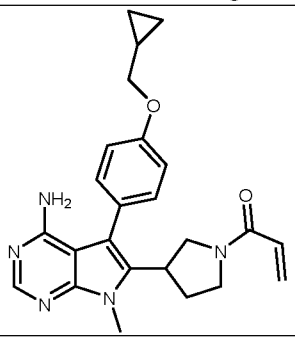
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
707		D	D
708		A	A
709		A	A
710		C	B
711		A	A

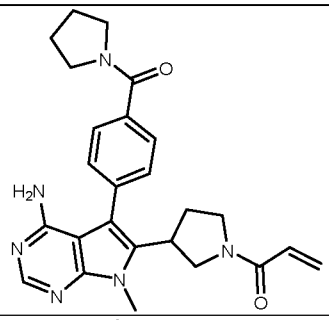
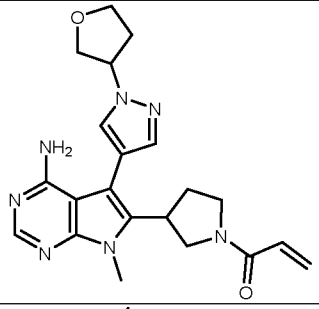
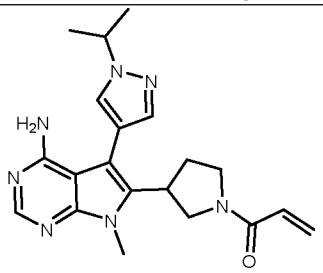
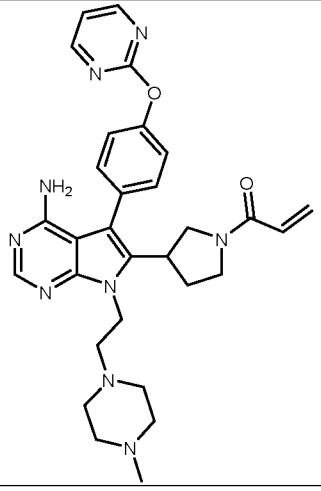
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
712		A	A
713		A	A
714		A	A
715		D	D

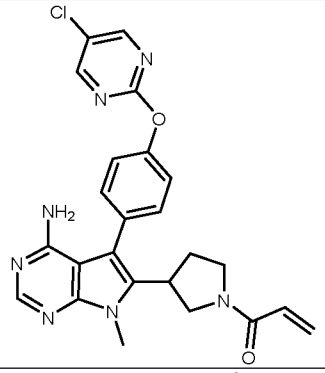
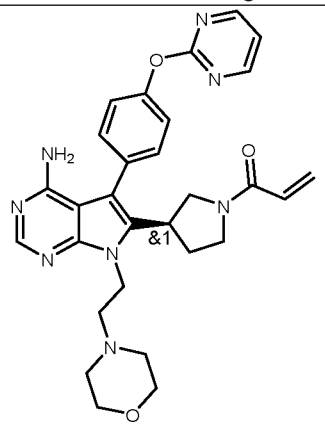
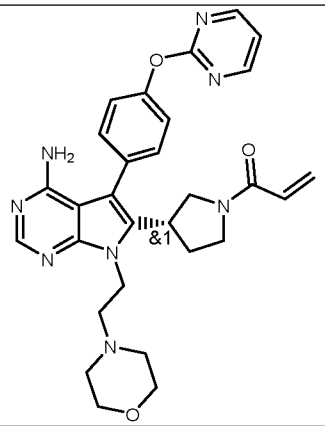
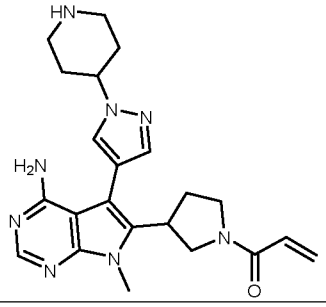
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
716		A	A
717		D	C
718		C	C
719		A	A
720		D	D

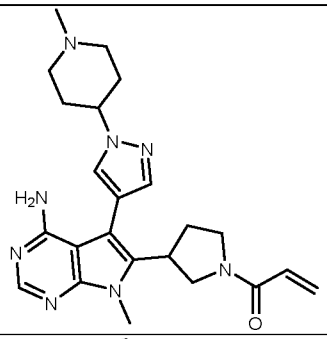
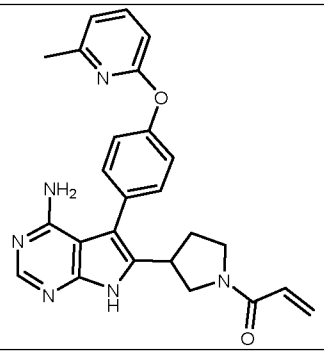
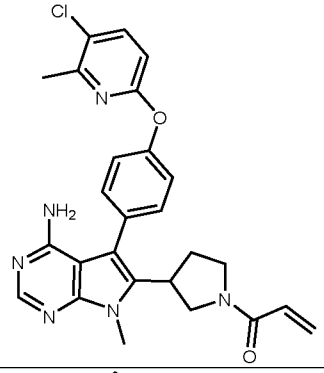
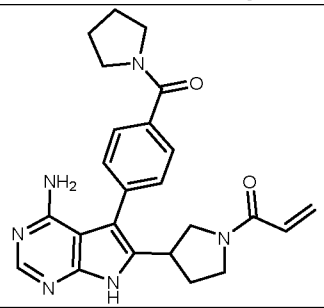
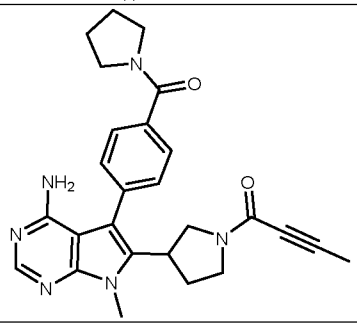
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
721		C	C
722		D	D
723		D	D
724		D	D
725		A	B

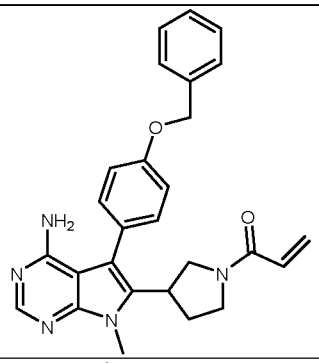
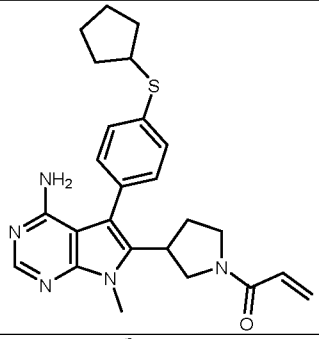
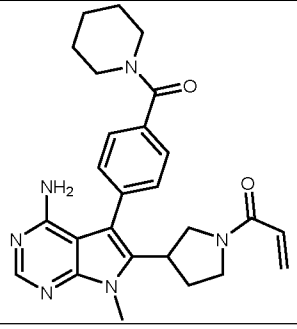
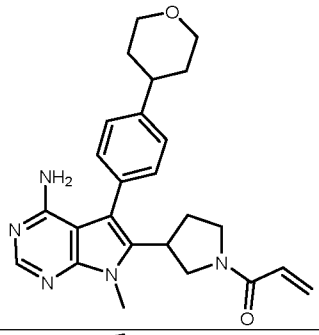
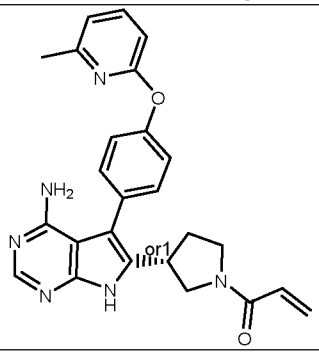
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
726		D	D
727		D	D
728		D	D
729		B	B

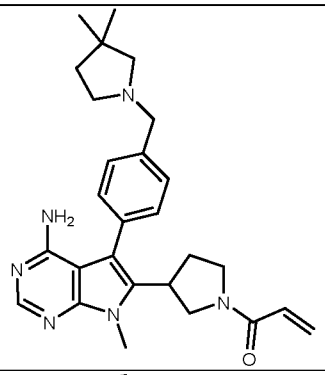
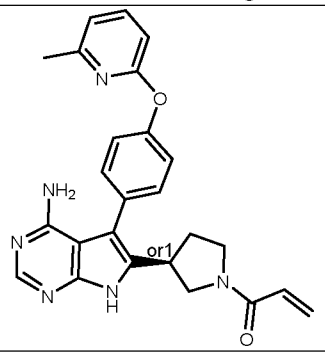
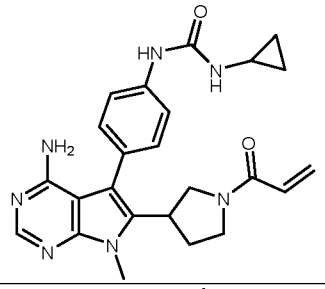
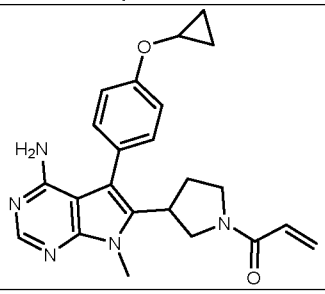
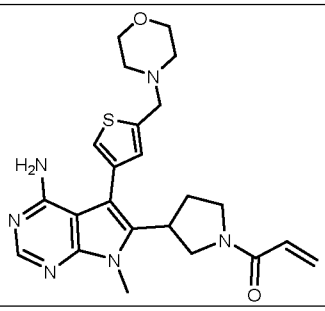
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
730		C	D
731		C	C
732		B	D
733		C	C
734		B	A

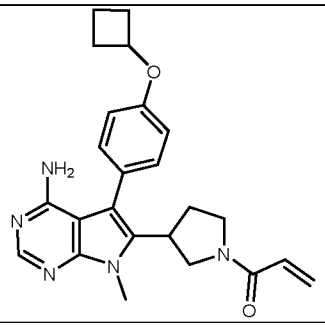
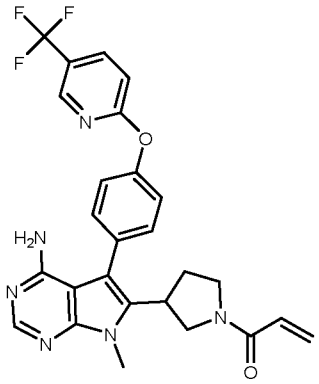
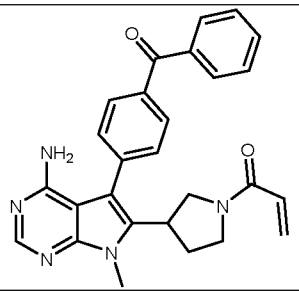
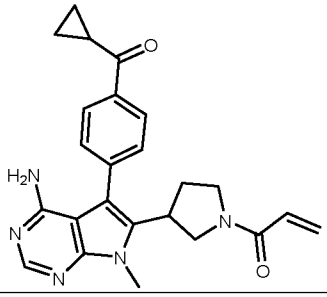
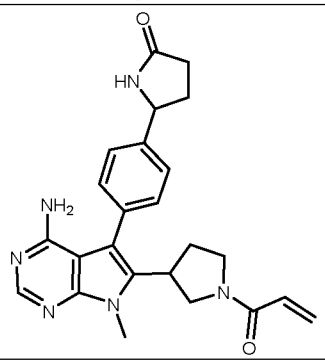
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
735		C	C
736		D	D
737		D	D
738		D	D

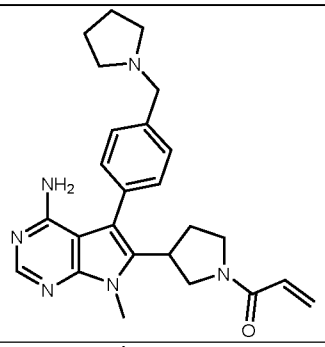
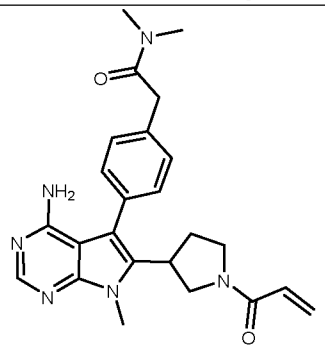
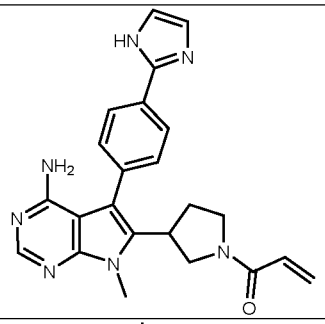
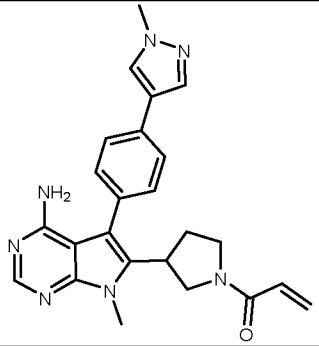
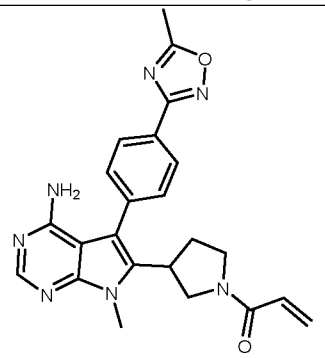
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
739		B	A
740		D	D
741		D	D
742		D	D

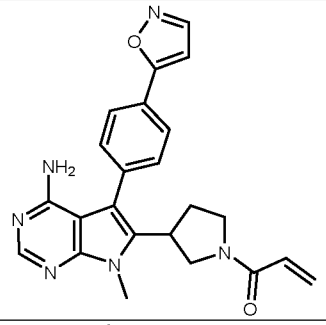
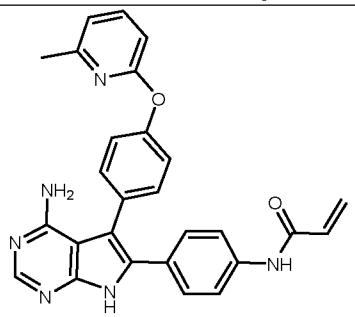
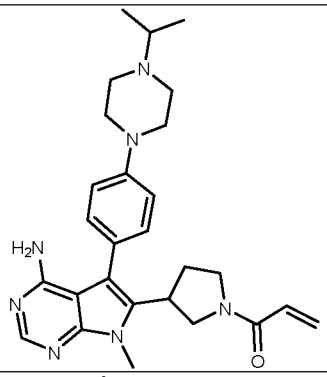
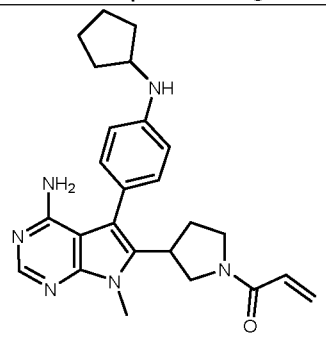
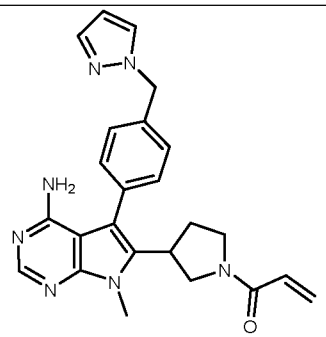
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
743		C	D
744		A	A
745		D	D
746		A	C
747		A	A

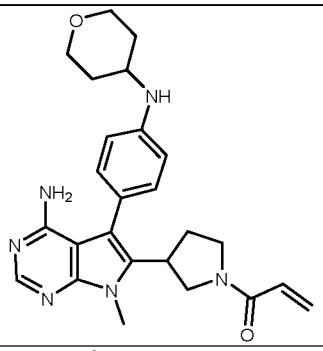
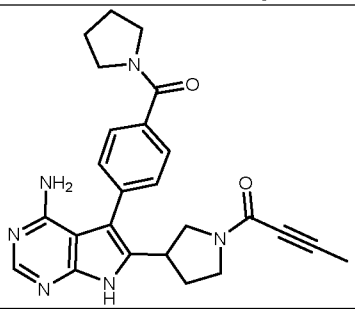
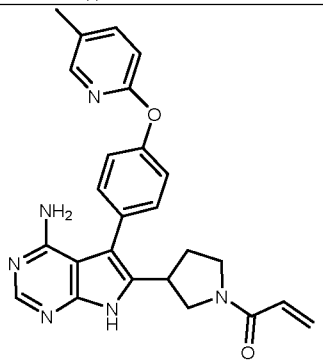
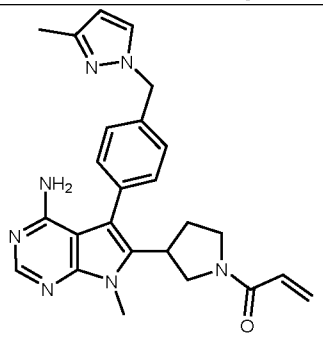
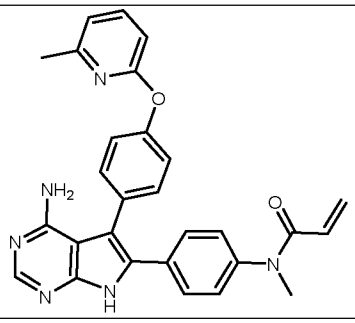
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
748		B	C
749		A	A
750		A	A
751		C	B
752		A	A

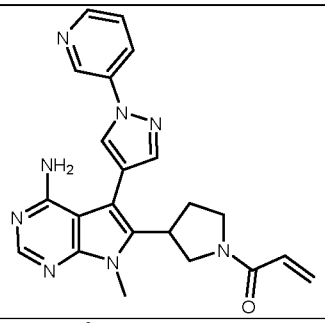
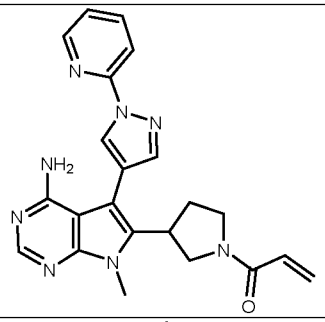
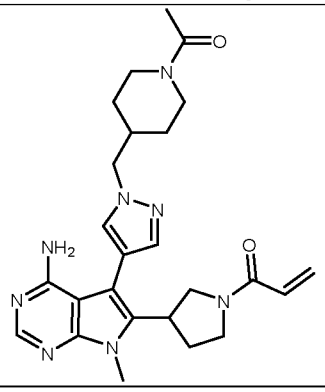
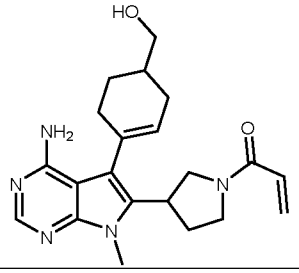
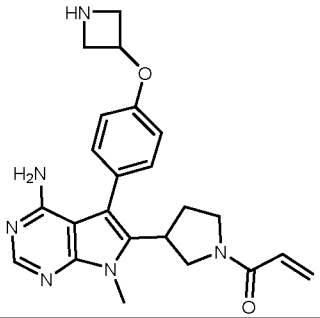
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
753		D	D
754		C	B
755		A	D
756		B	A
757		D	D

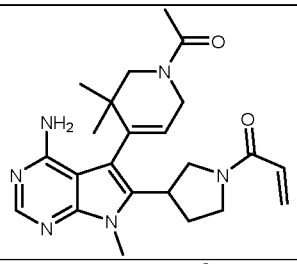
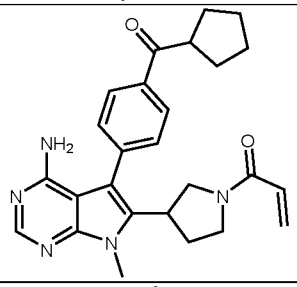
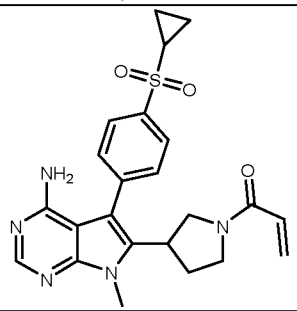
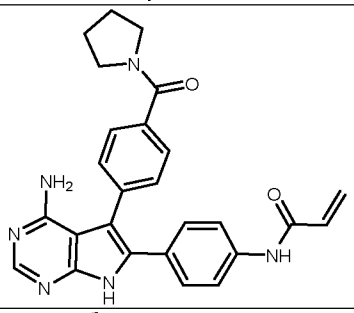
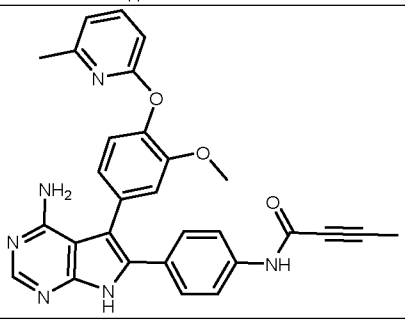
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
758		A	A
759		C	C
760		A	A
761		B	B
762		D	D

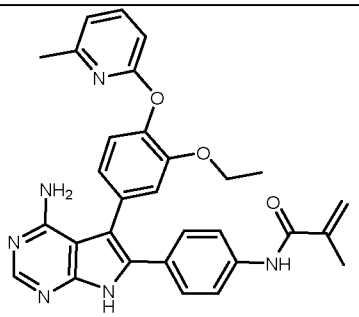
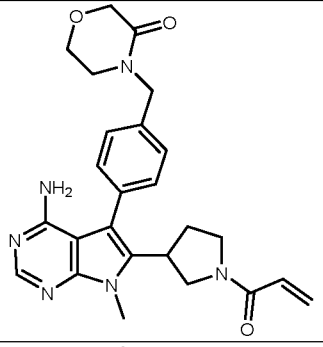
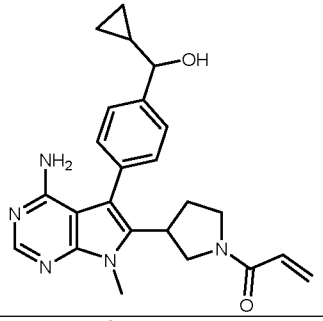
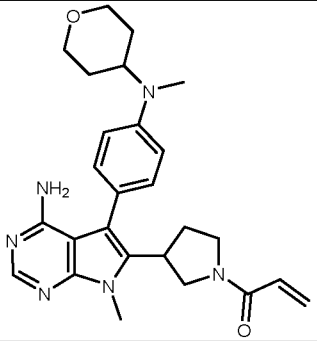
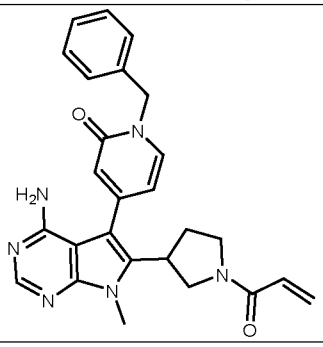
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
763		C	C
764		D	D
765		A	D
766		C	C
767		C	B

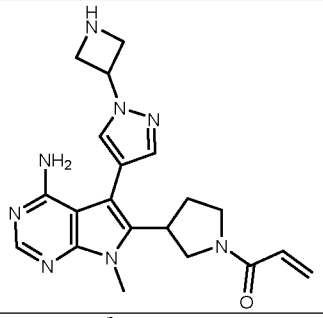
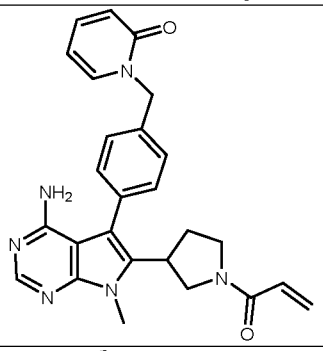
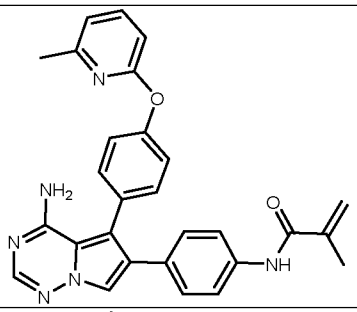
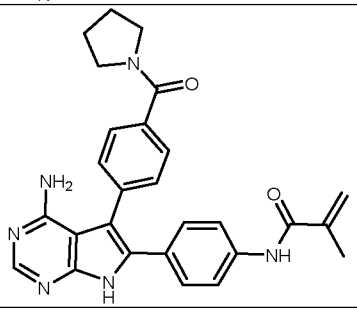
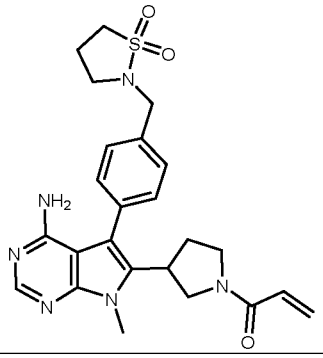
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
768		C	B
769		A	A
770			D
771		D	D
772		A	A

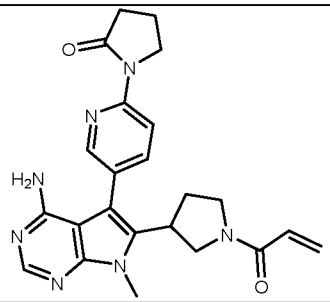
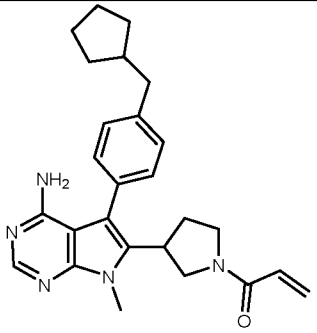
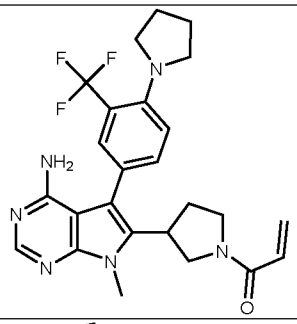
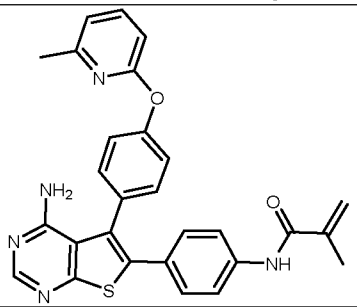
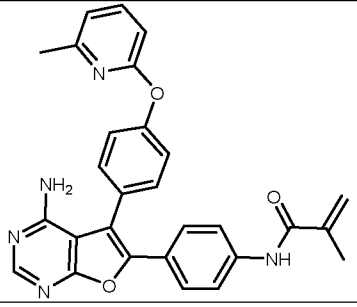
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
773		D	D
774		D	D
775		B	D
776		A	A
777		D	D

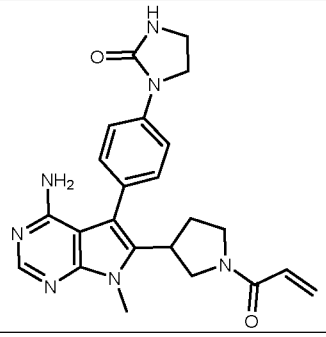
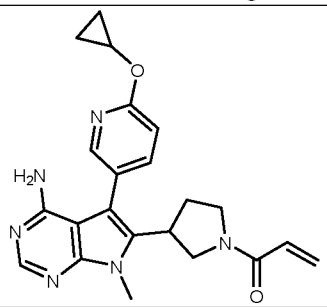
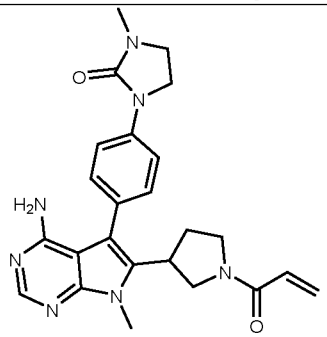
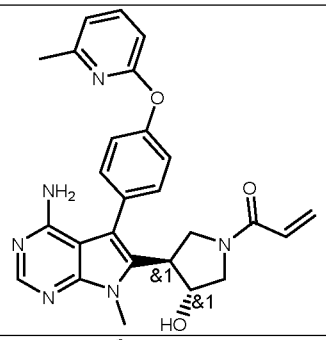
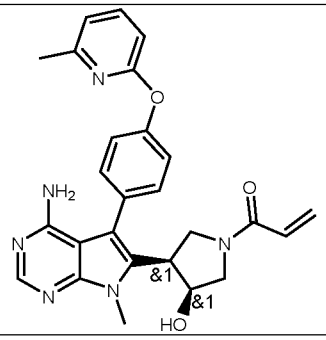
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
778		A	A
779		D	D
780		C	C
781		D	D
782		D	D

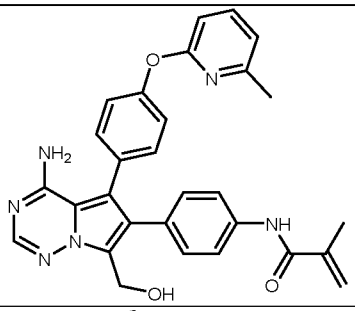
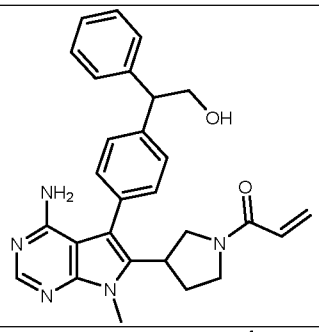
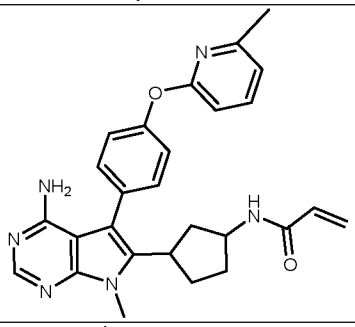
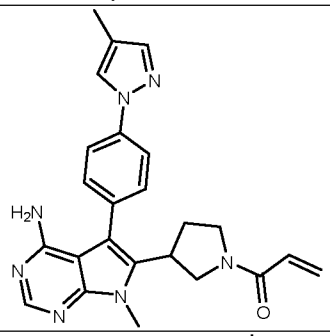
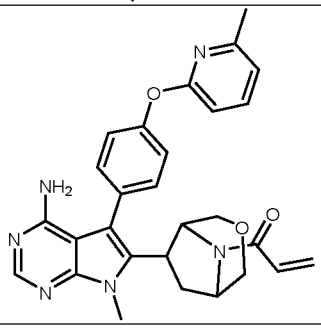
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
783		B	D
784		D	D
785		A	A
786		C	D
787		A	A

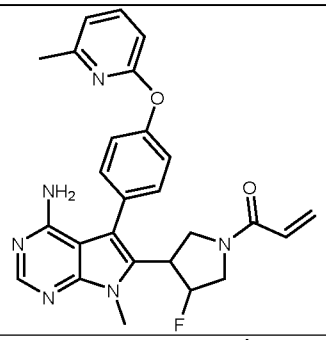
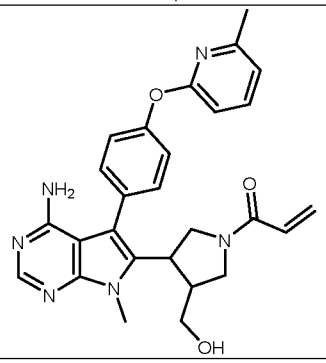
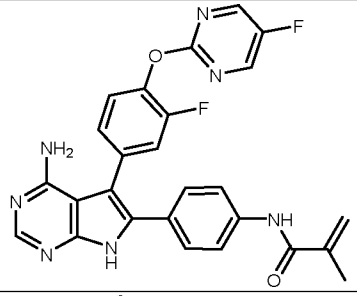
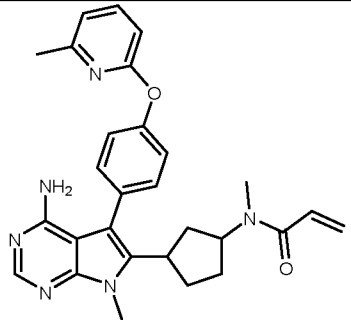
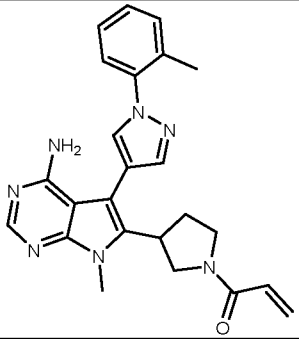
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
788		A	A
789		D	D
790		C	D
791		C	C
792		B	B

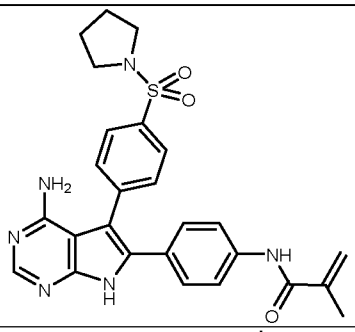
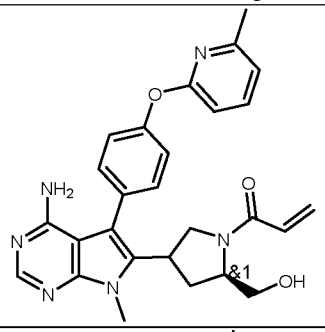
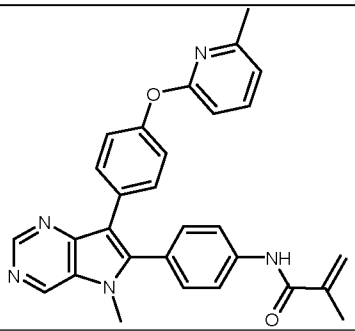
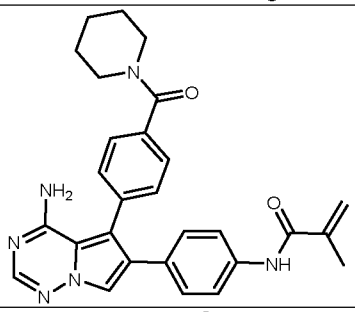
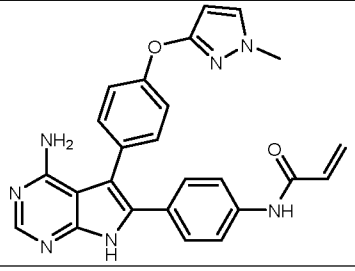
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
793		C	D
794		D	D
795		D	D
796		A	A
797		C	C

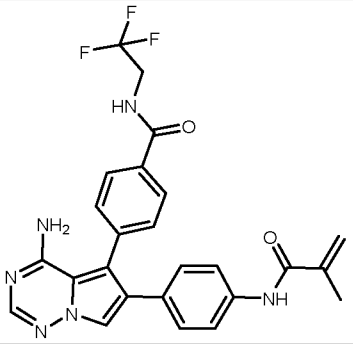
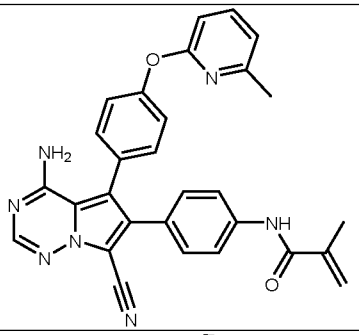
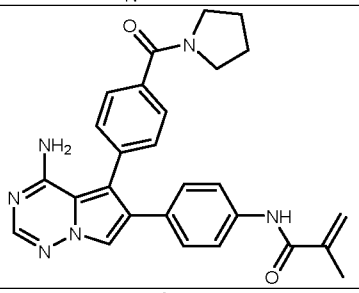
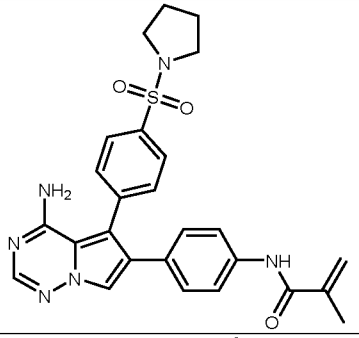
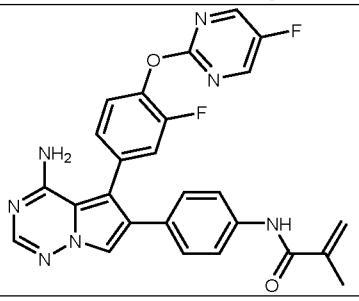
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
798		C	D
799		C	C
800		A	A
801		A	A
802		D	D

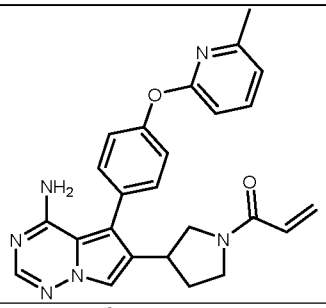
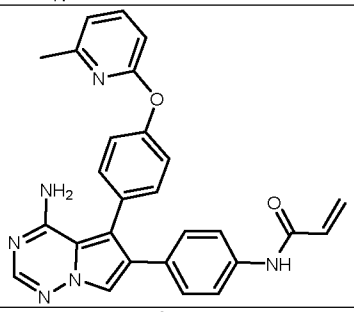
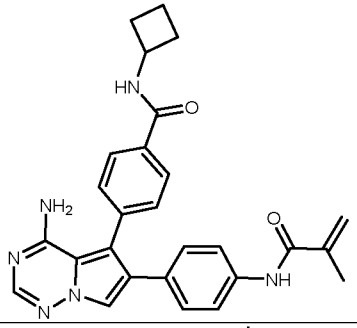
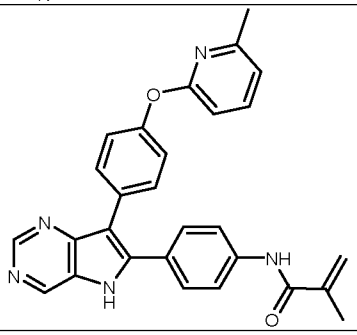
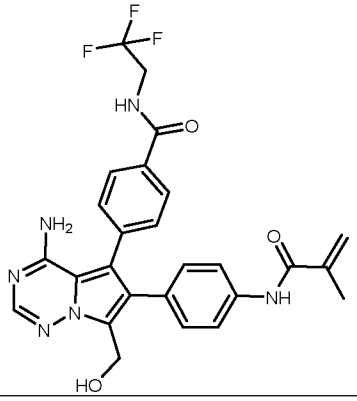
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
803		D	D
804		B	D
805		D	C
806		A	B
807		C	C

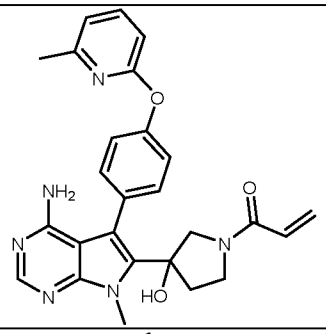
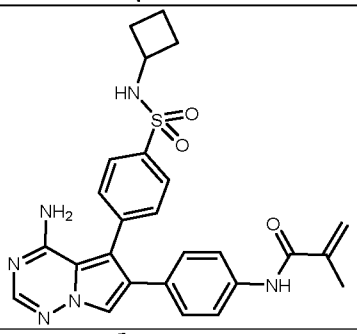
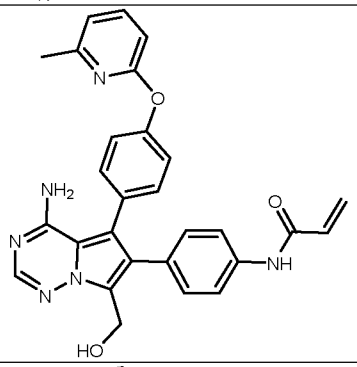
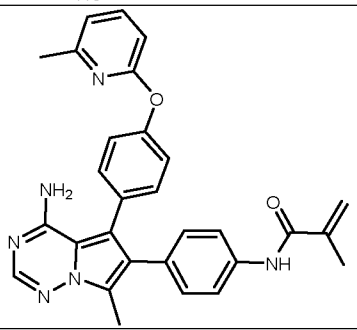
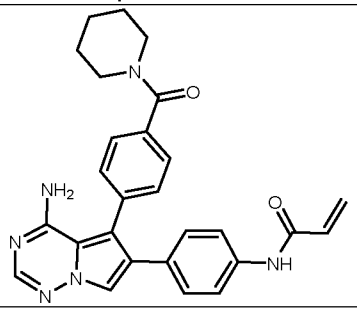
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
808		B	B
809		A	A
810		A	A
811		B	C
812		A	A

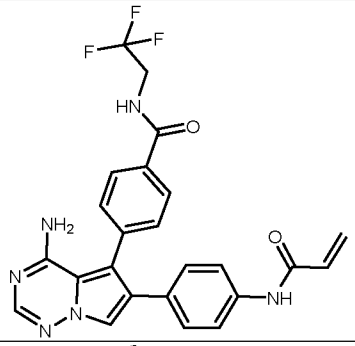
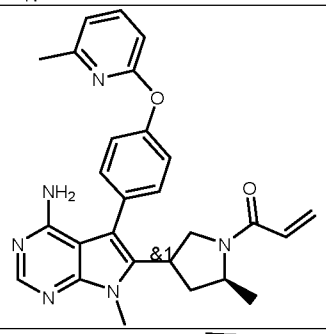
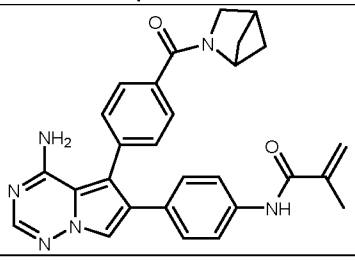
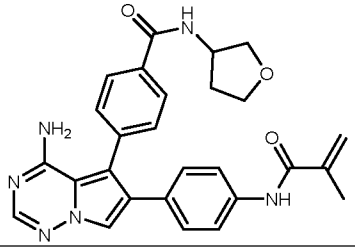
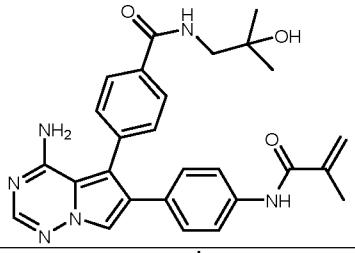
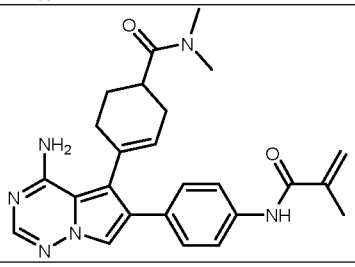
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
813		C	C
814		A	A
815		C	D
816		C	B
817		B	B

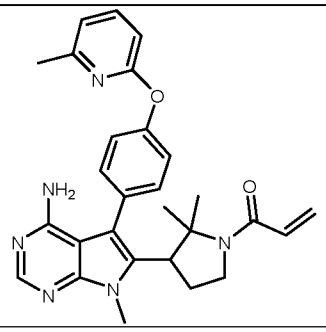
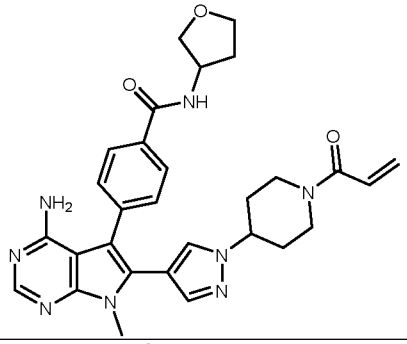
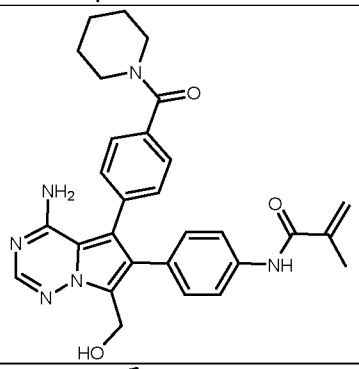
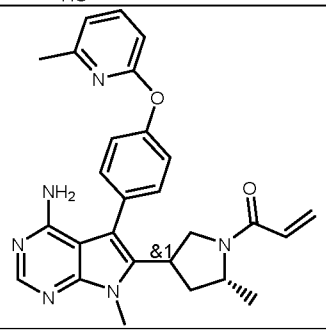
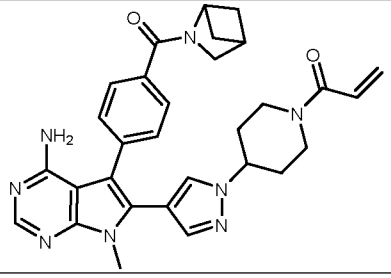
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
818		C	C
819		C	C
820		A	A
821		D	D
822		C	C

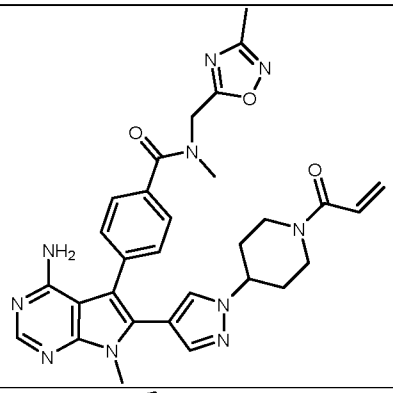
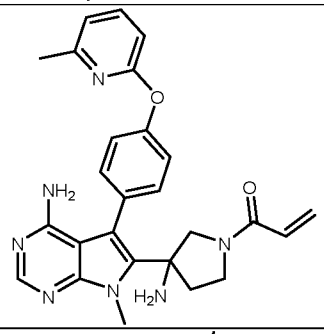
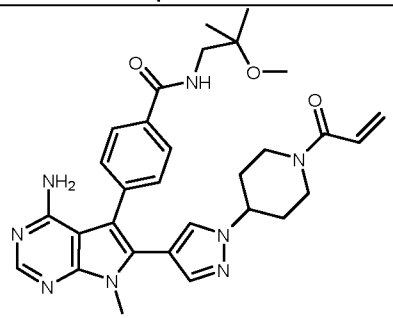
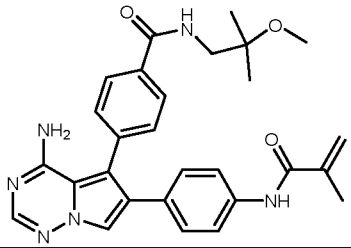
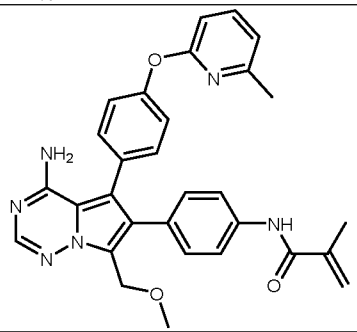
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
823		B	C
824		B	C
825		B	A
826		C	C
827		D	D

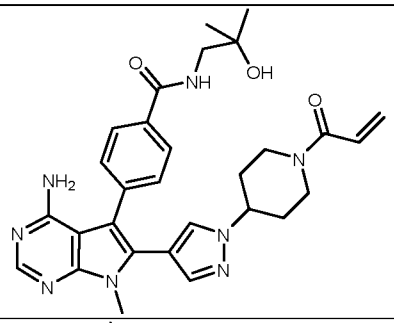
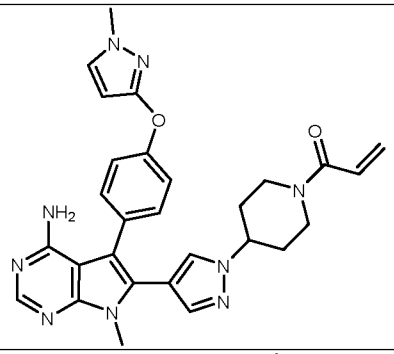
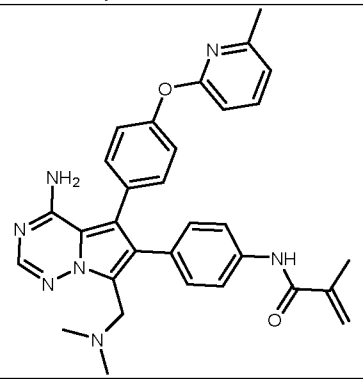
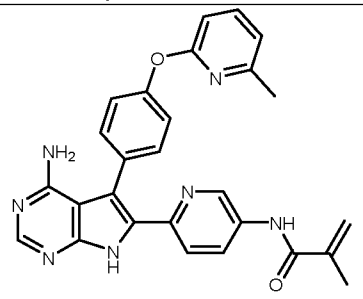
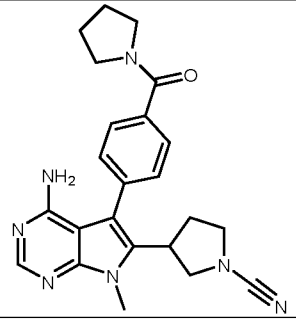
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
828		D	C
829		A	A
830		A	A
831		A	B
832		D	D

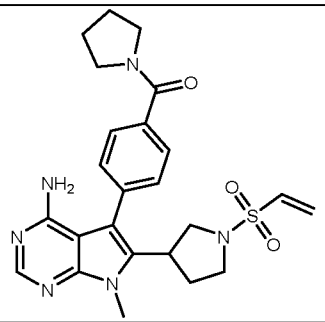
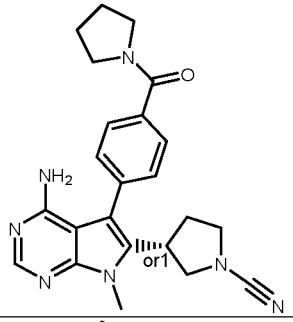
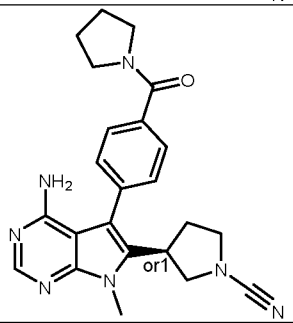
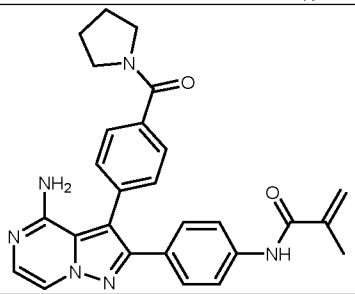
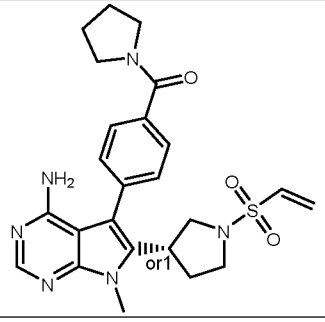
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
833		B	C
834		C	C
835		D	D
836		A	A
837		A	A

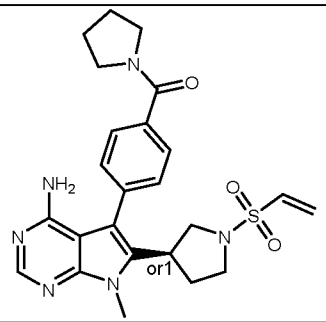
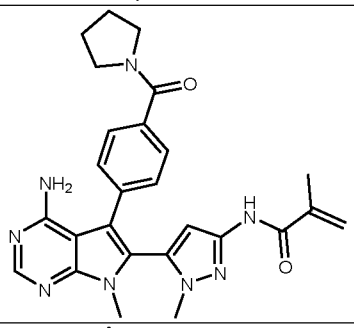
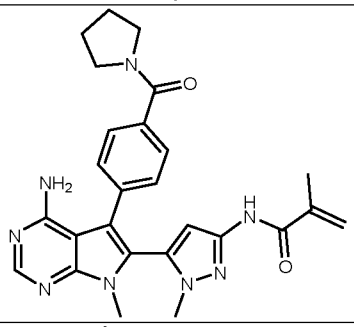
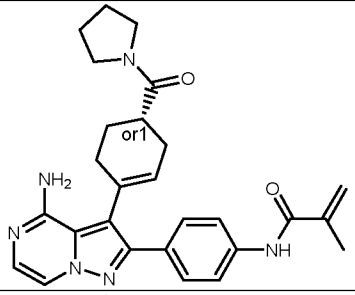
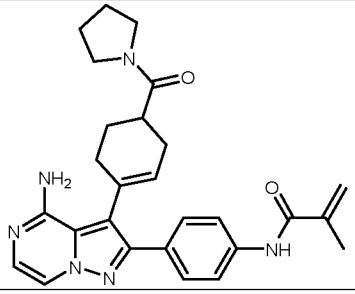
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
838		A	A
839		A	A
840		A	A
841		C	C
842		C	D
843		C	C

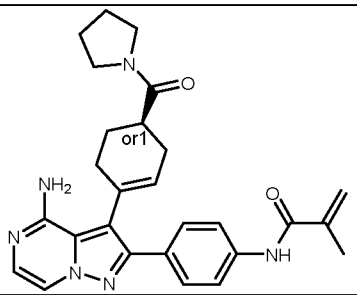
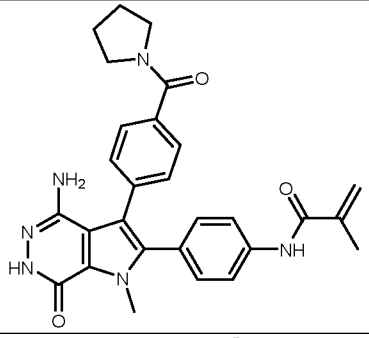
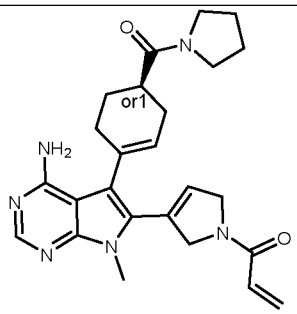
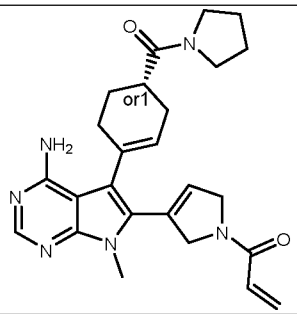
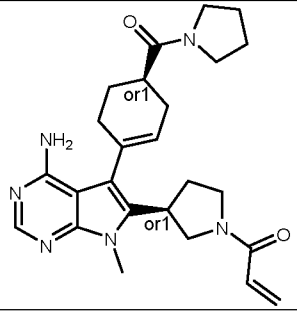
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
844		D	D
845		C	C
846		A	D
847		C	C
848		B	B

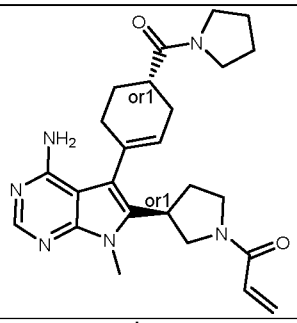
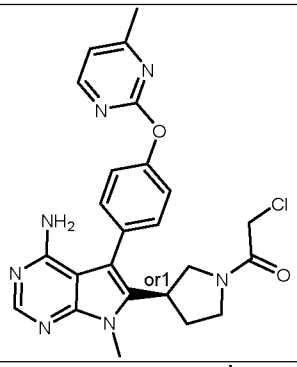
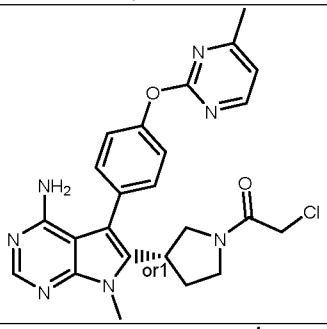
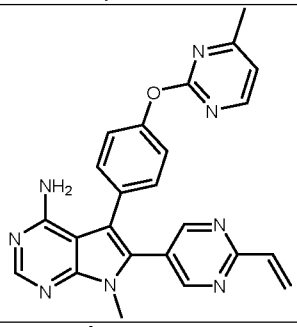
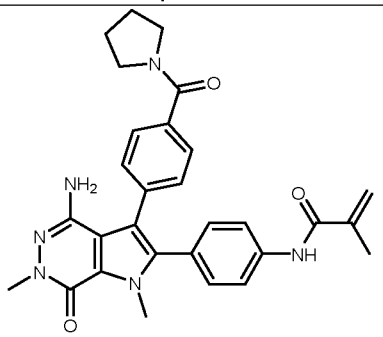
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
849		B	C
850		D	D
851		D	D
852		C	D
853		C	B

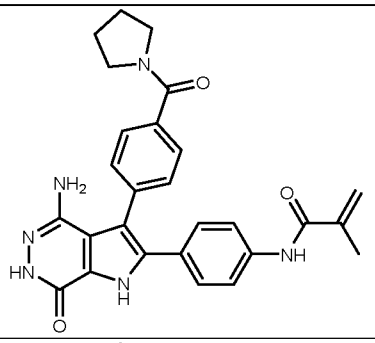
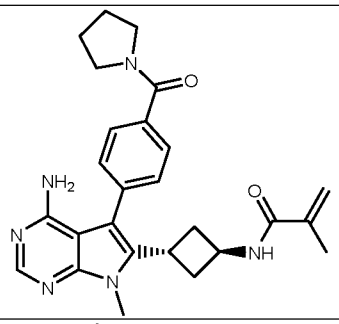
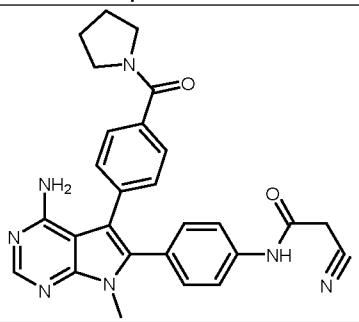
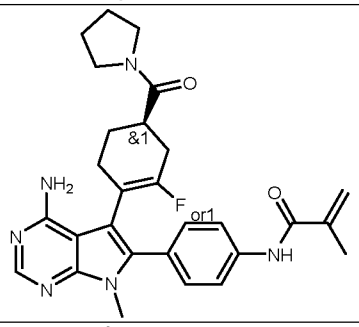
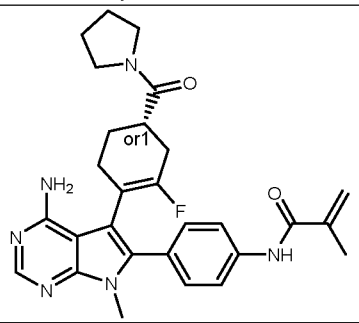
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
854		B	A
855		C	D
856		C	C
857		D	D
858		A	A

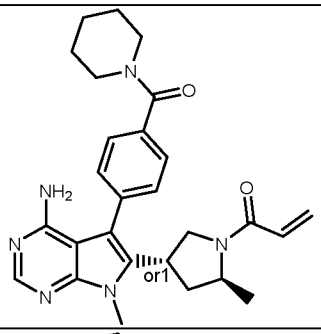
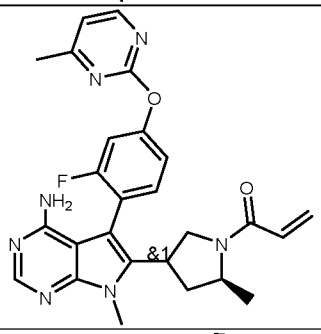
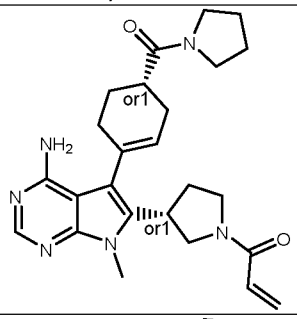
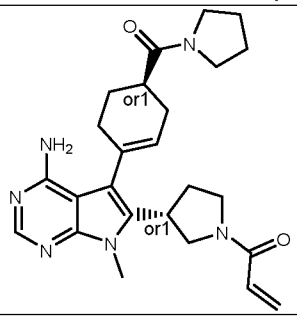
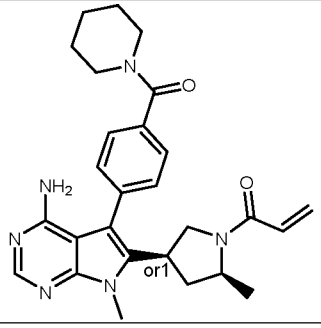
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
859		D	D
860		A	C
861		D	D
862		D	D
863		C	B

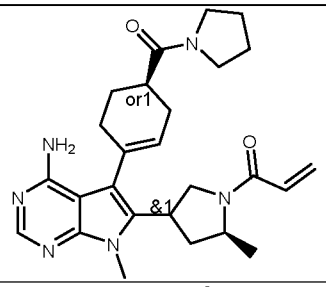
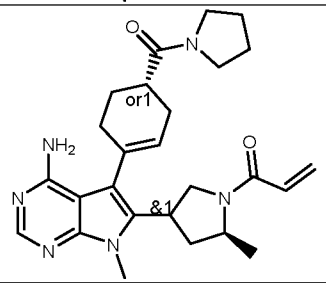
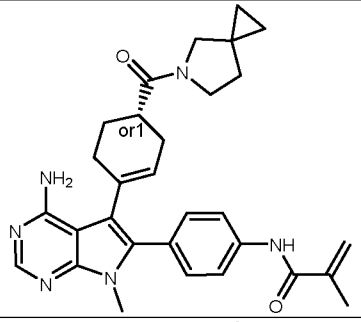
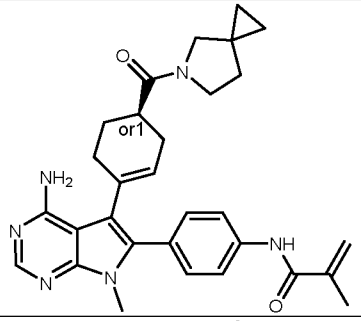
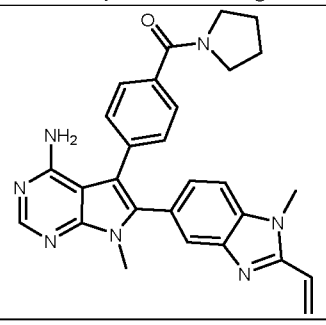
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
864		A	B
865		B	C
866		A	A
867		A	A
868		D	D

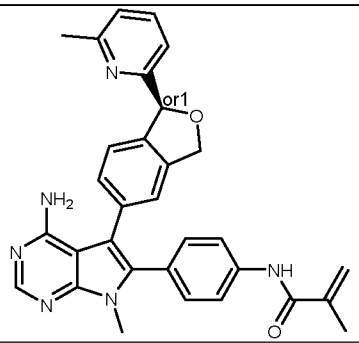
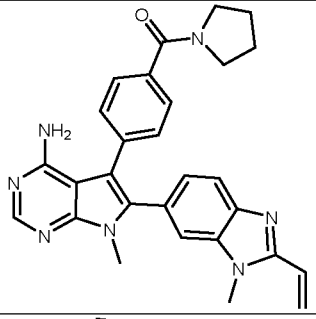
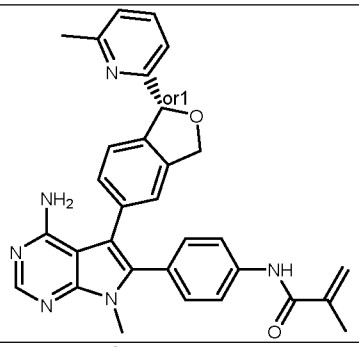
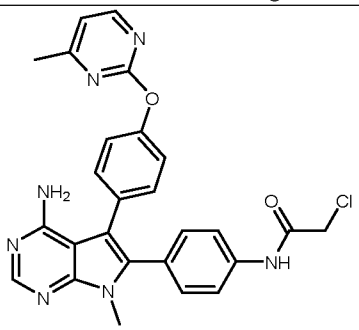
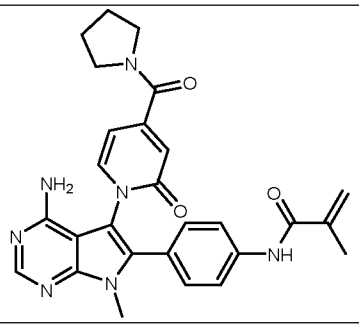
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
869		D	C
870		D	B
871		C	C
872		B	B
873		D	C

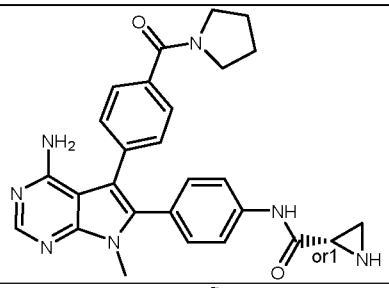
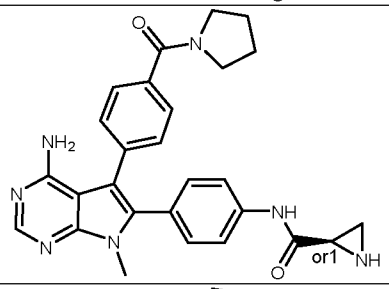
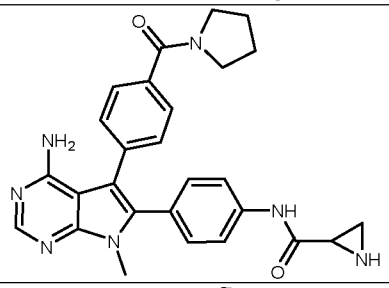
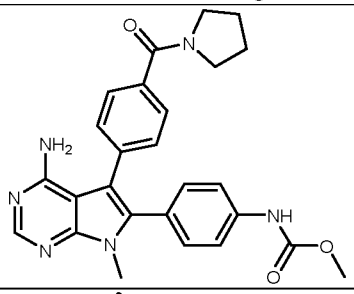
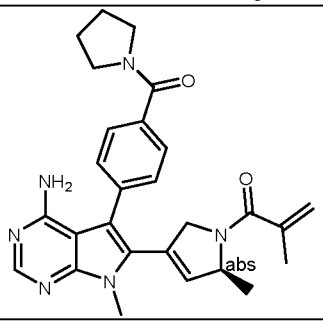
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
874		C	B
875		C	C
876		A	A
877		B	C
878		B	A

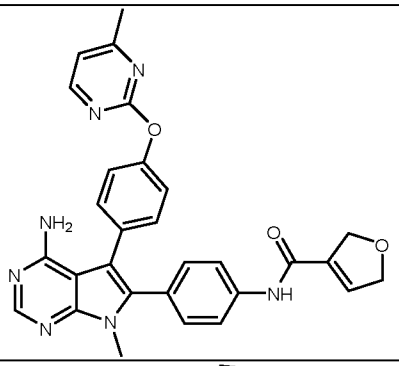
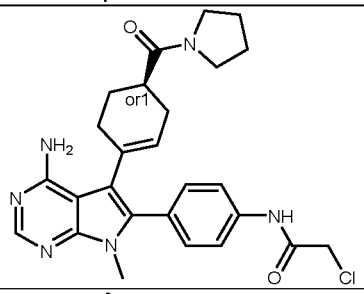
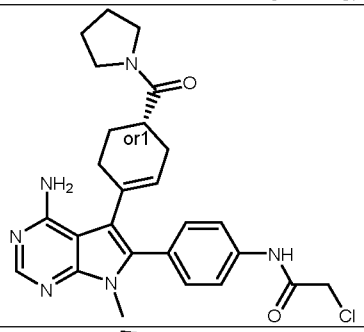
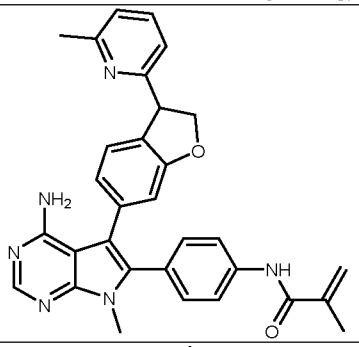
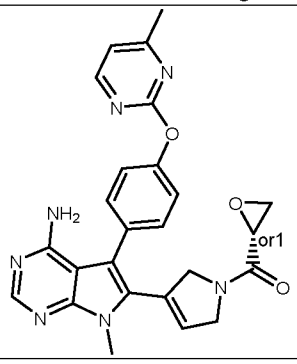
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
879		D	D
880		D	D
881		D	D
882		D	D
883		D	D

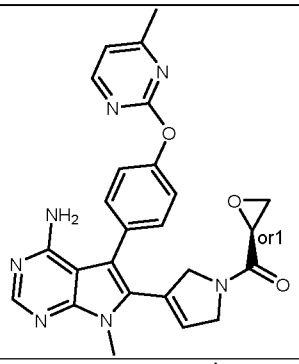
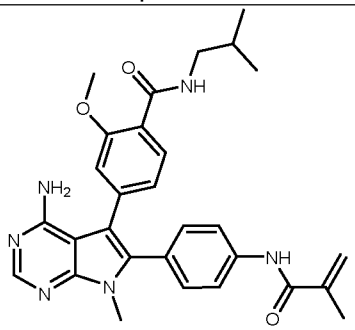
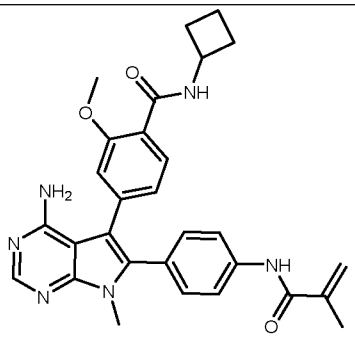
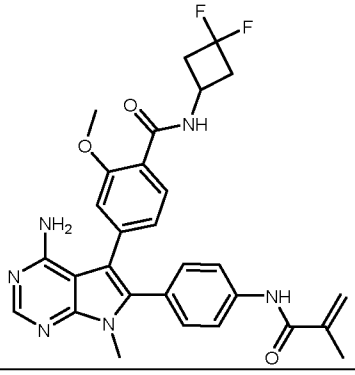
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
884		D	B
885		D	D
886		C	A
887		D	D
888		D	D

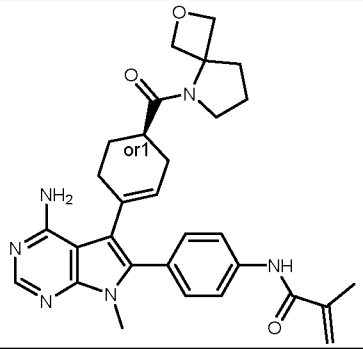
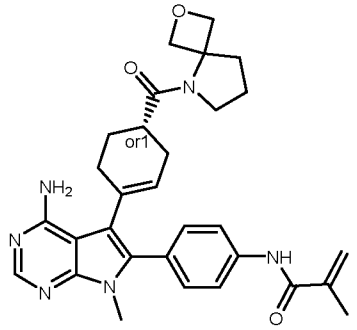
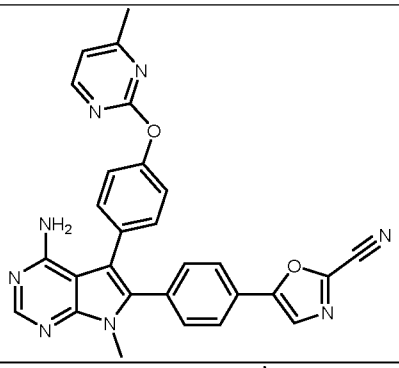
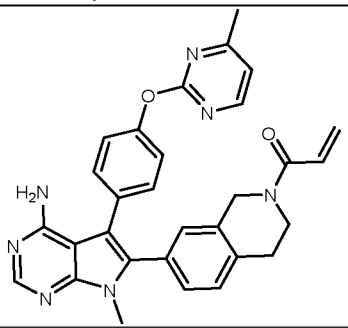
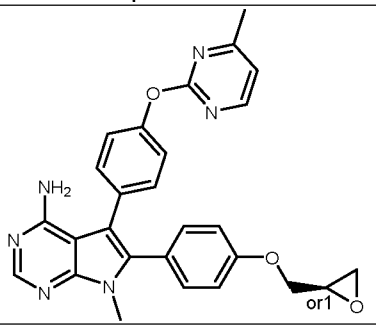
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
889		C	B
890		D	D
891		D	D
892		B	A
893		D	D

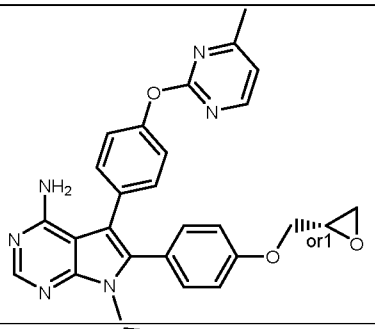
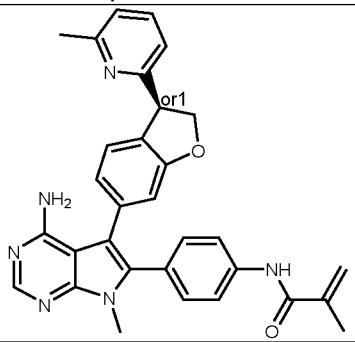
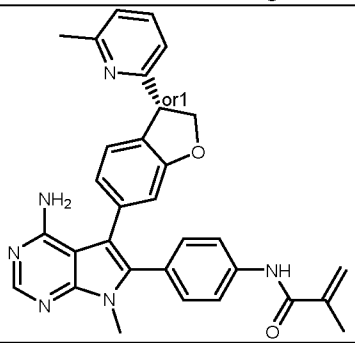
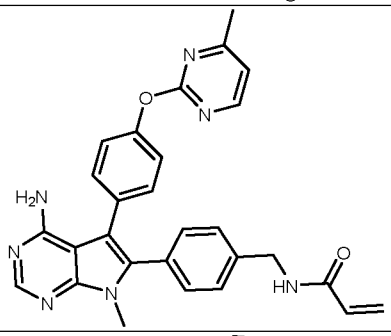
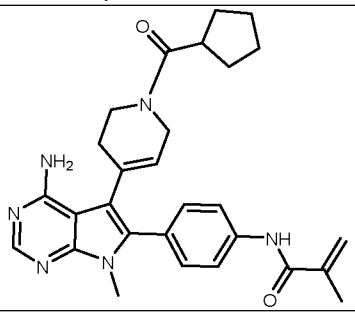
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
894		C	C
895		D	D
896		B	C
897		B	A
898		A	A

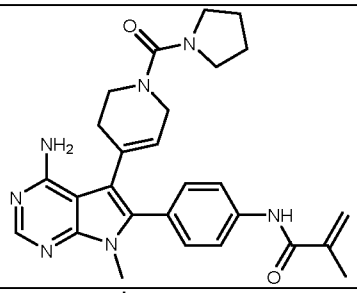
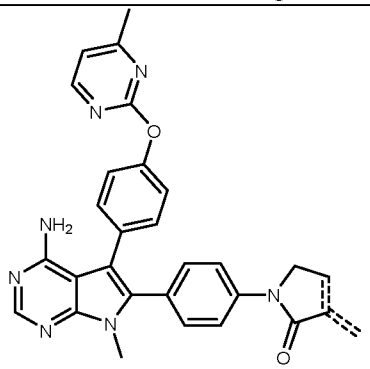
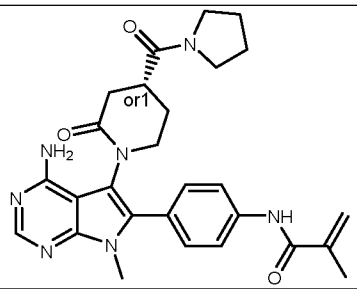
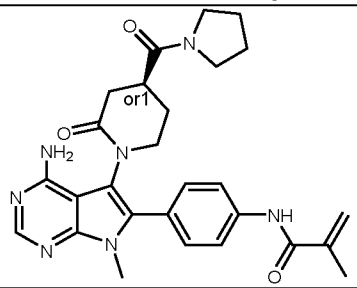
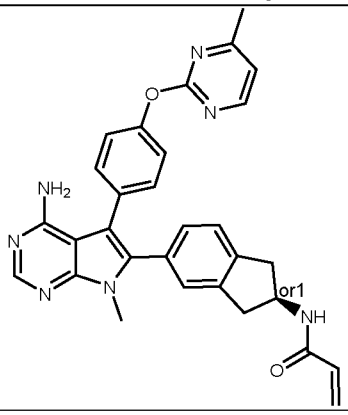
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
899		D	D
900		D	D
901		D	D
902		D	D
903		D	D

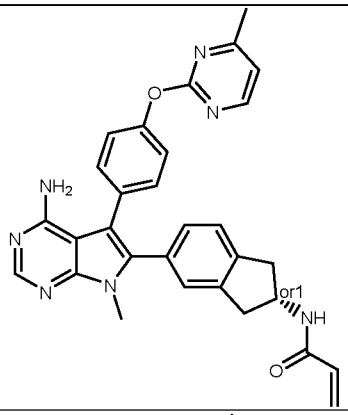
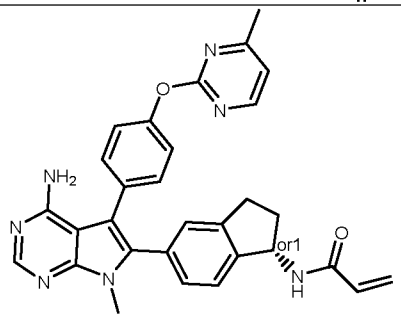
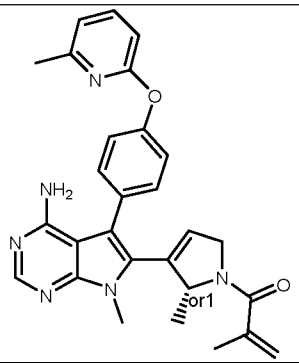
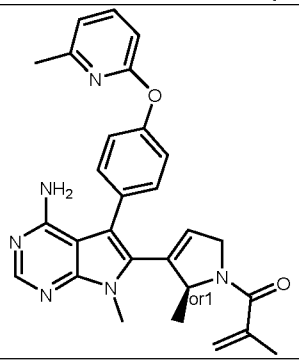
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
904		D	D
905		B	A
906		A	A
907		A	A
908		B	A

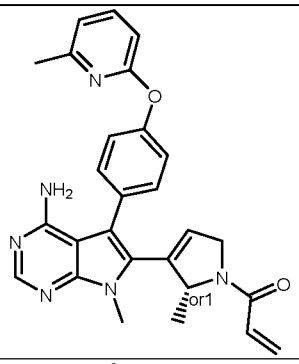
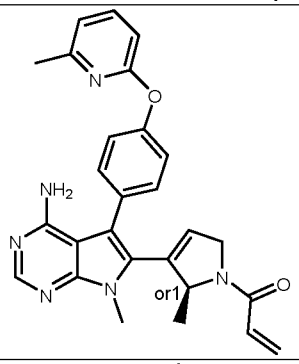
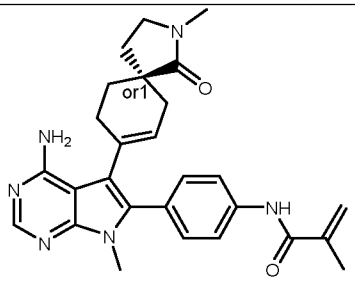
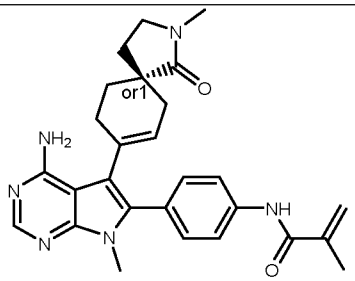
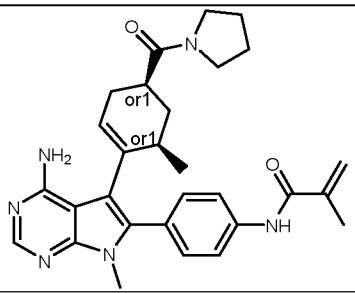
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
909		D	D
910		D	D
911		A	A
912		A	A

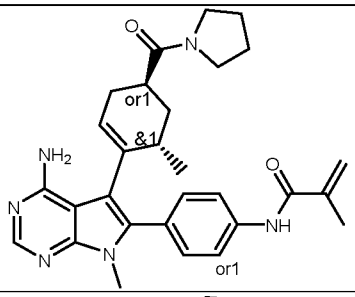
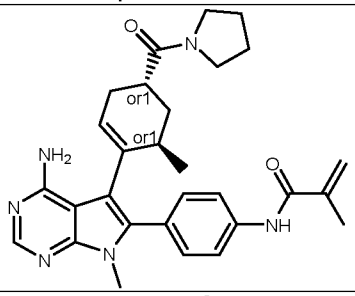
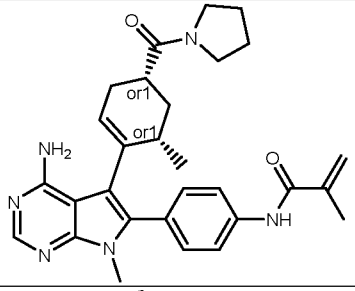
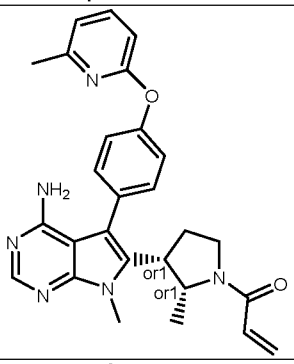
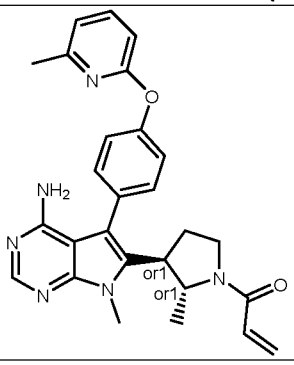
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
913		A	A
914		A	A
915		D	C
916		D	B
917		B	B

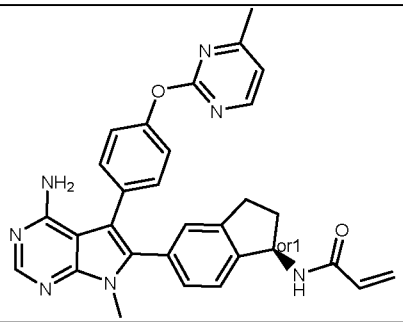
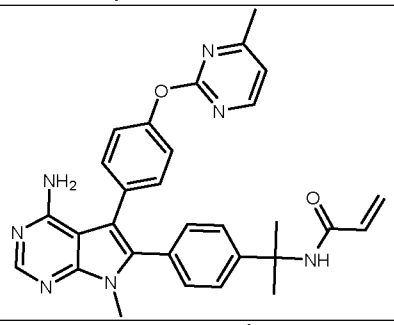
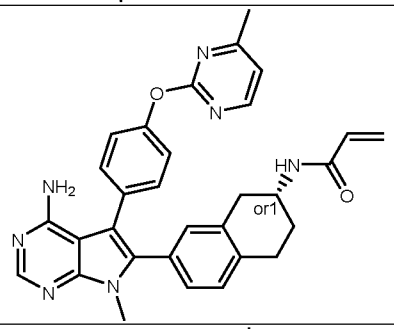
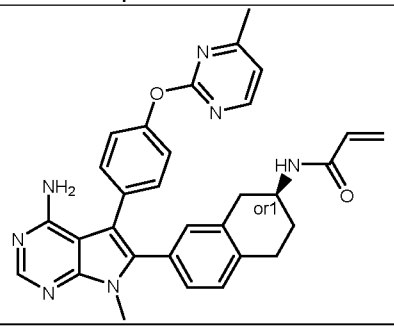
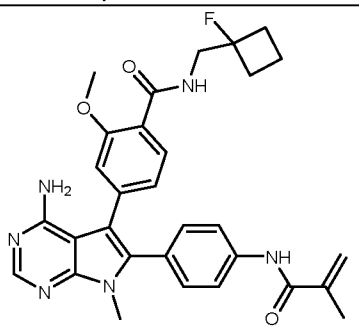
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
918		C	D
919		B	D
920		A	A
921		D	C
922		C	C

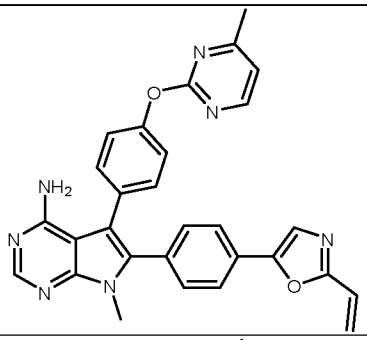
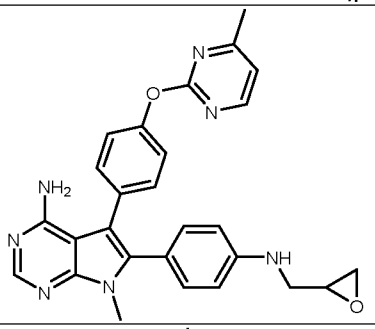
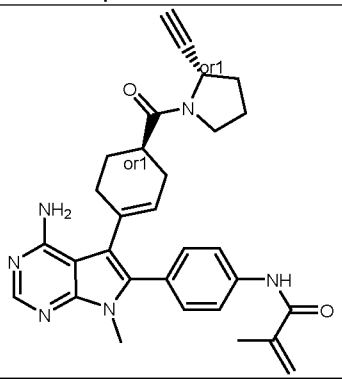
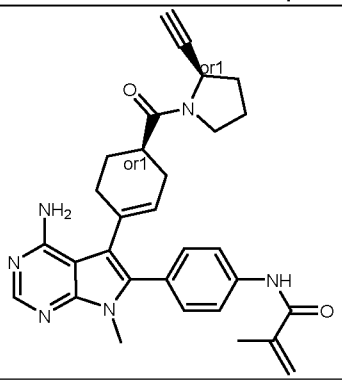
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
923		D	C
924		D	D
925		A	A
926		D	D
927		D	D

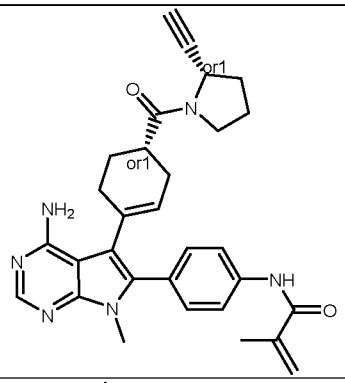
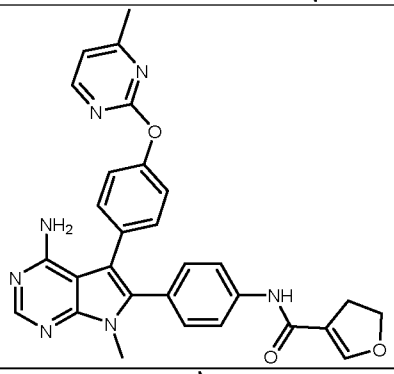
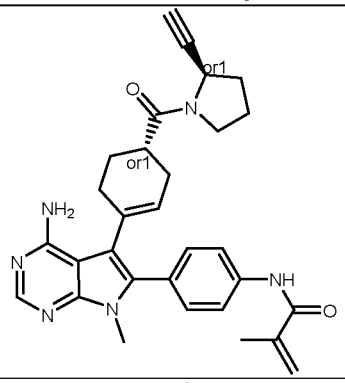
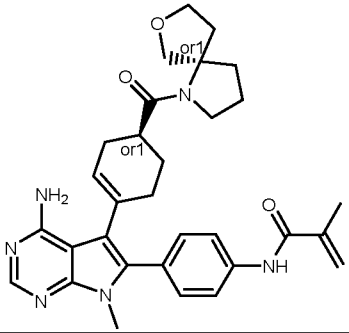
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
928		C	C
929		C	B
930		C	B
931		C	D

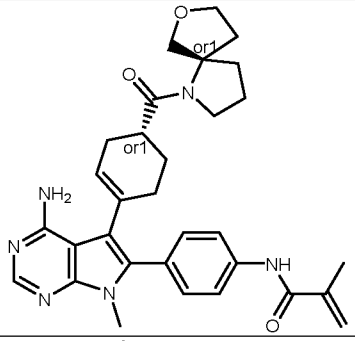
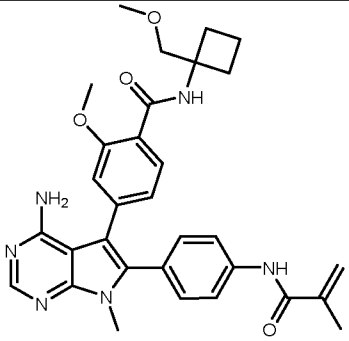
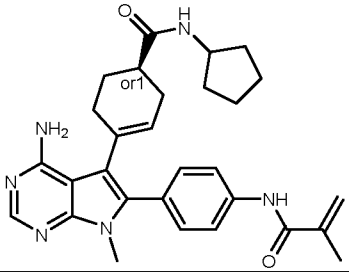
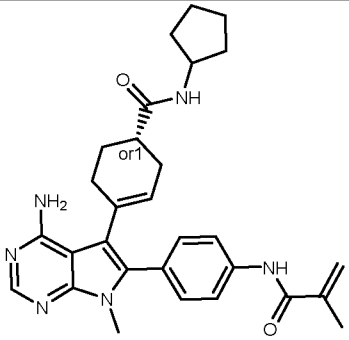
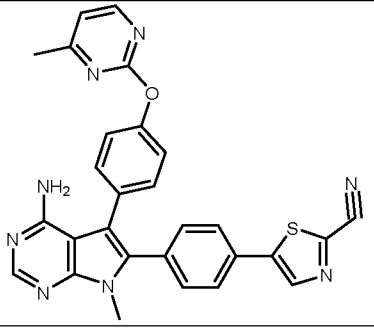
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
932		B	C
933		A	A
934		A	A
935		D	D
936		D	C

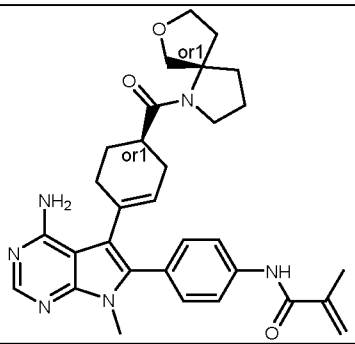
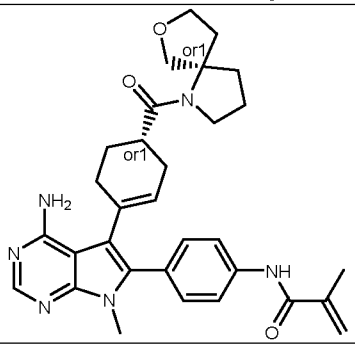
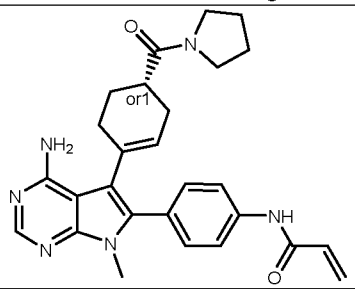
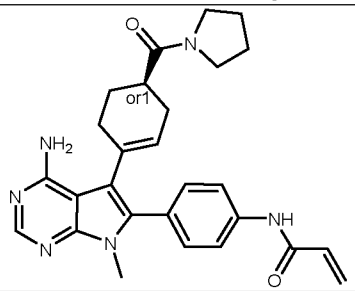
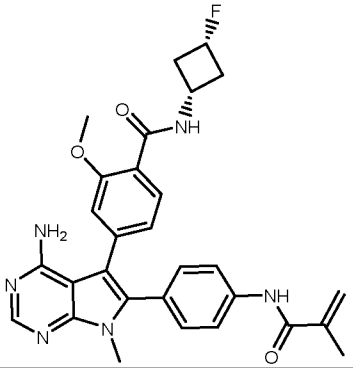
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
937		D	D
938		D	D
939		D	D
940		D	D
941		C	B

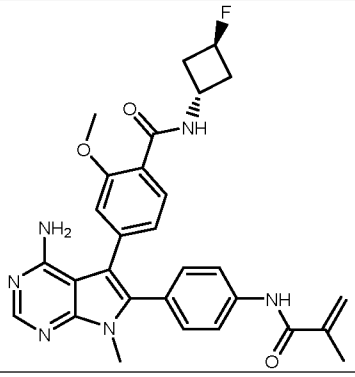
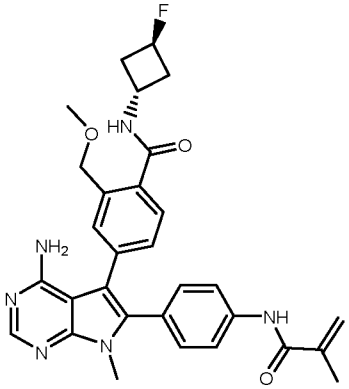
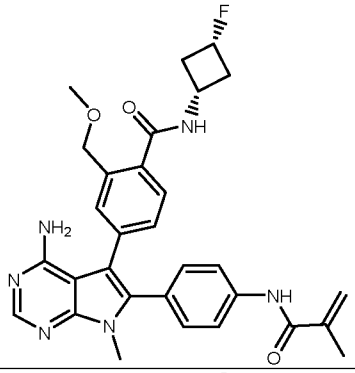
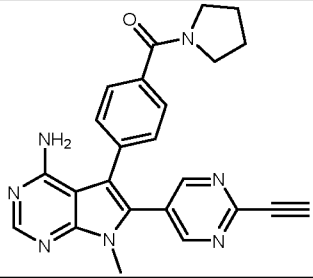
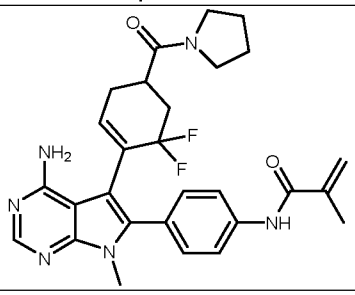
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
942		C	C
943		C	C
944		D	D
945		D	D
946		C	D

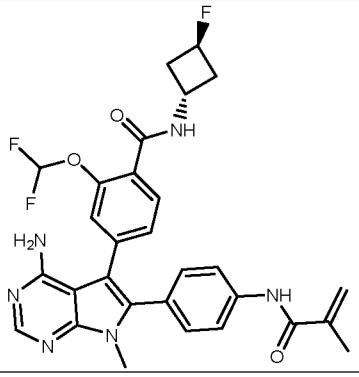
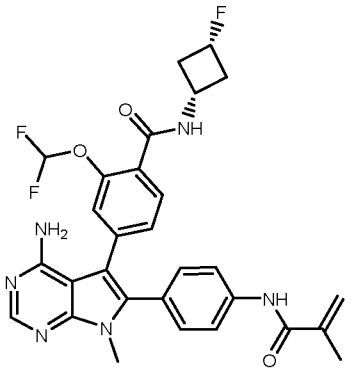
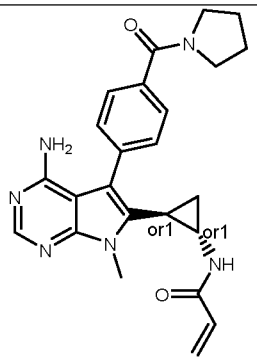
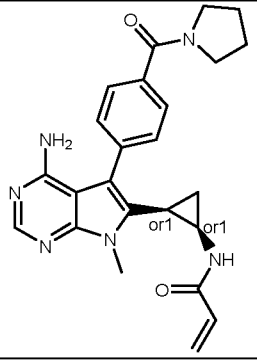
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
947		A	A
948		D	D
949		B	D
950		D	D

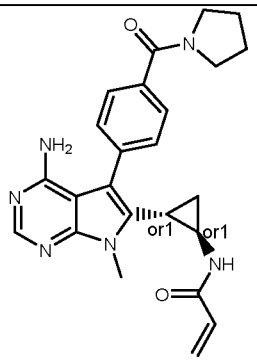
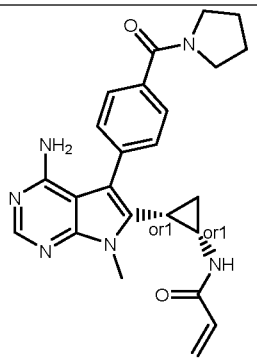
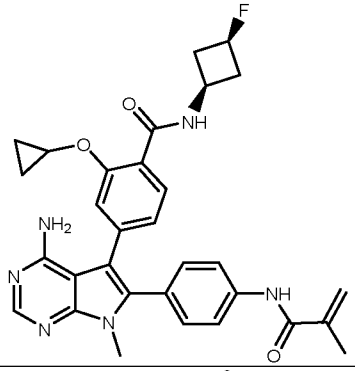
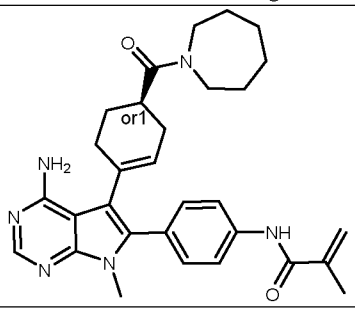
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
951		C	B
952		A	A
953		A	D
954		A	A

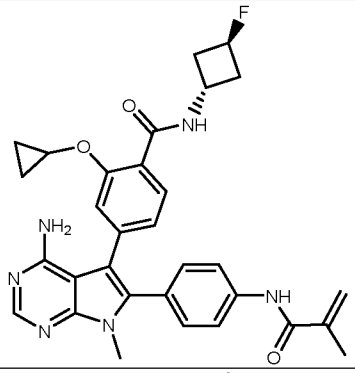
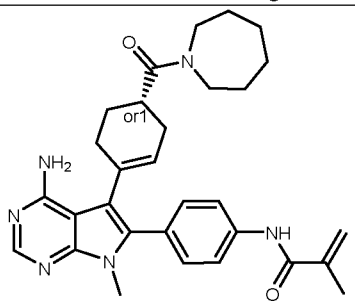
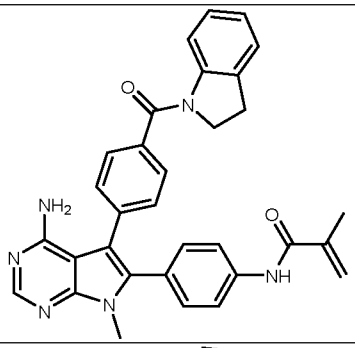
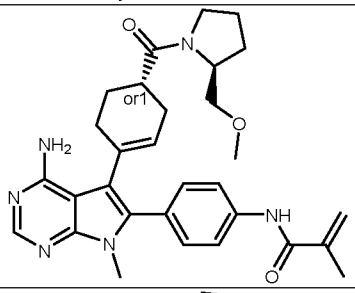
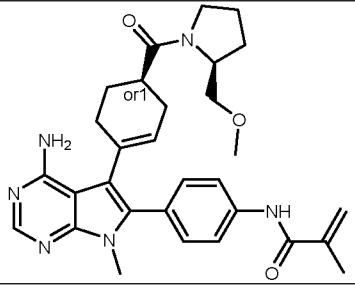
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
955		D	C
956		A	A
957		B	A
958		C	A
959		C	A

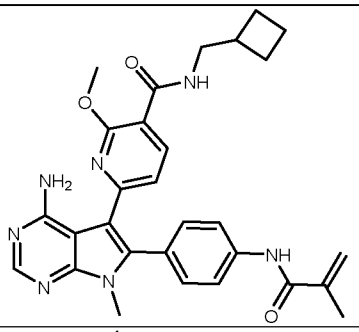
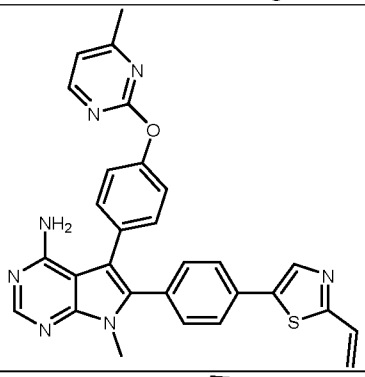
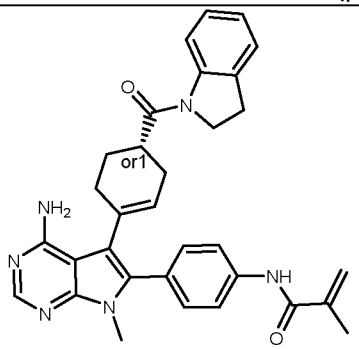
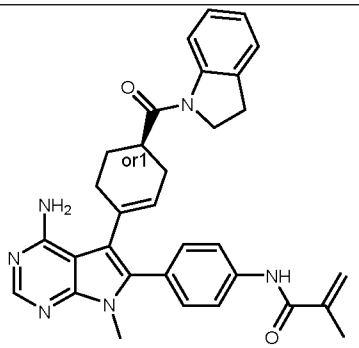
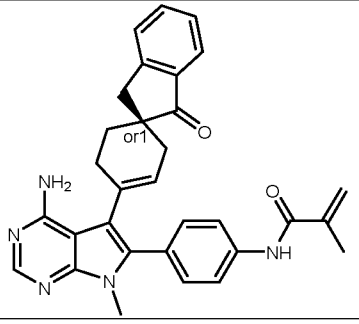
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
960		D	D
961		D	C
962		A	A
963		A	A
964		A	A

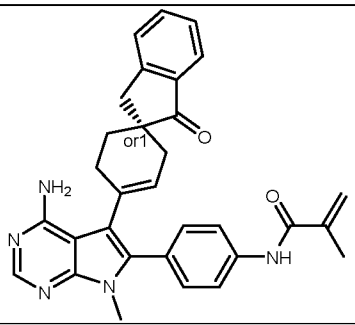
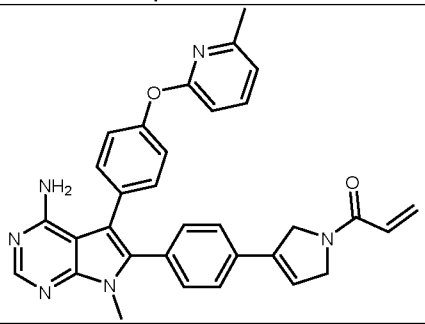
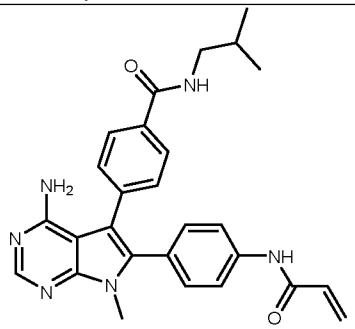
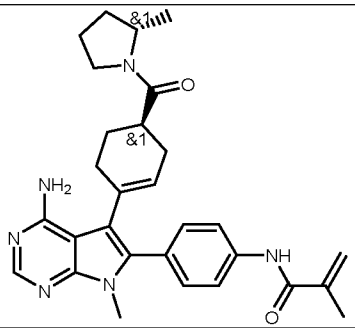
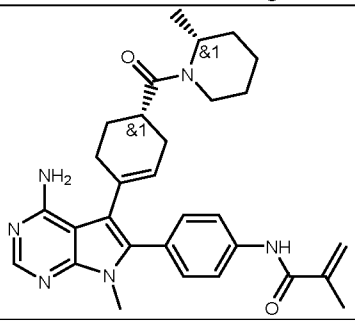
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
965		A	A
966		A	A
967		D	D
968		C	C
969		A	A

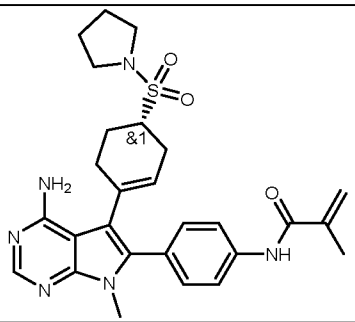
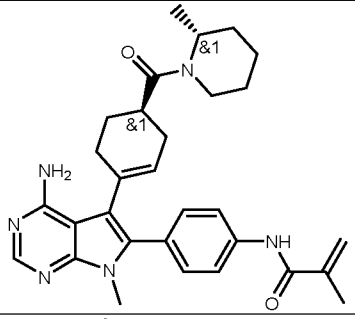
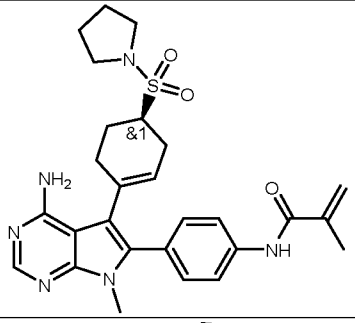
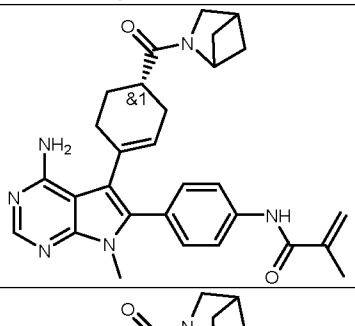
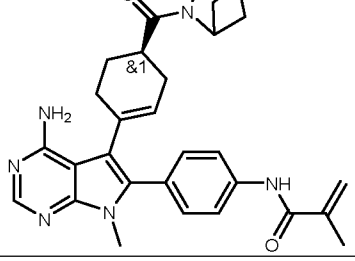
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
970		D	D
971		C	C
972		D	D
973		C	D

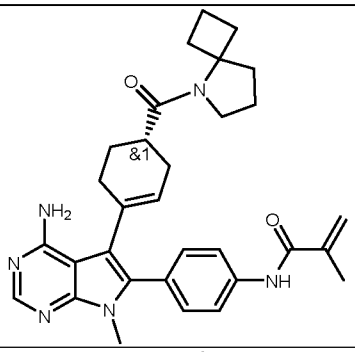
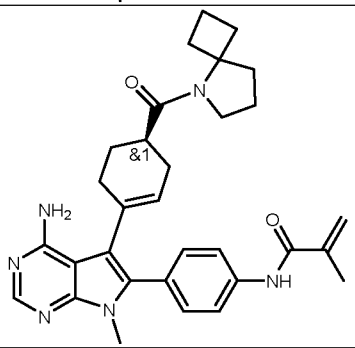
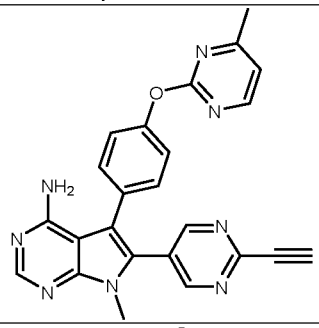
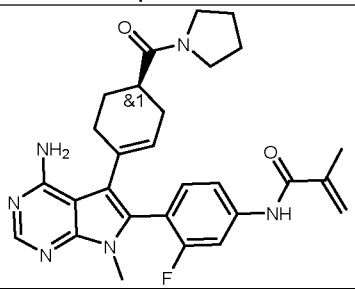
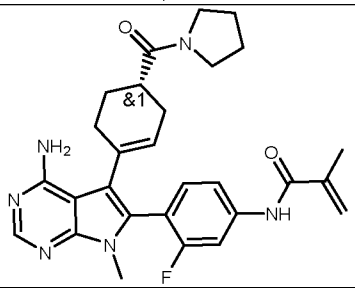
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
974		D	D
975		D	D
976		D	D
977		A	A

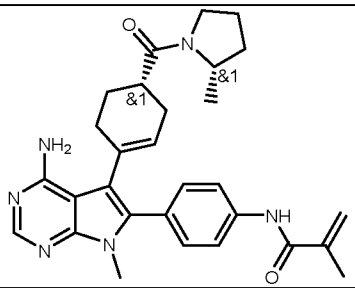
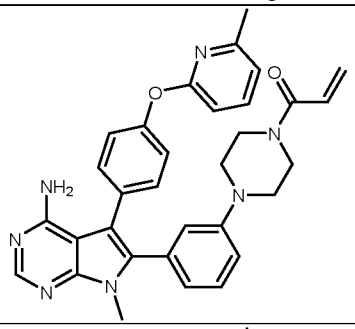
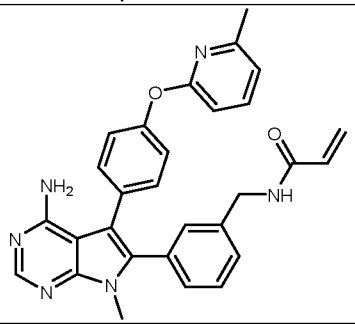
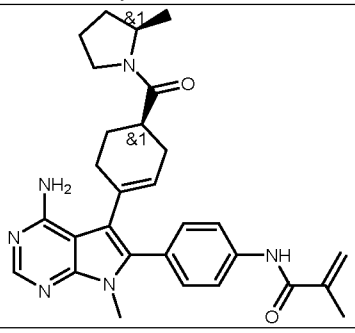
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
978		C	C
979		C	C
980		A	A
981		C	C
982		D	C

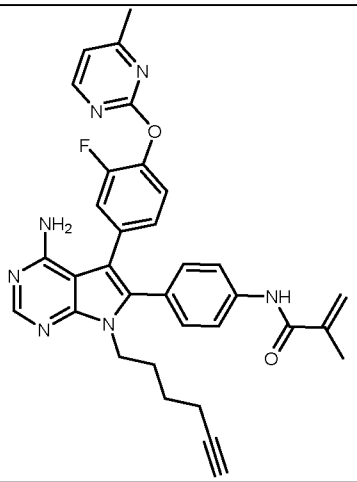
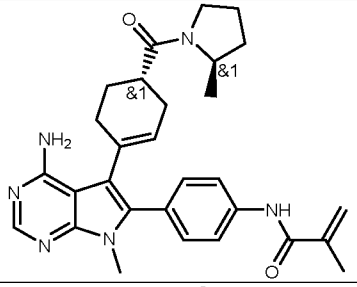
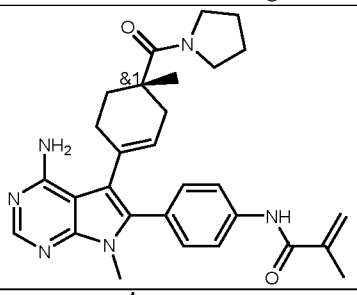
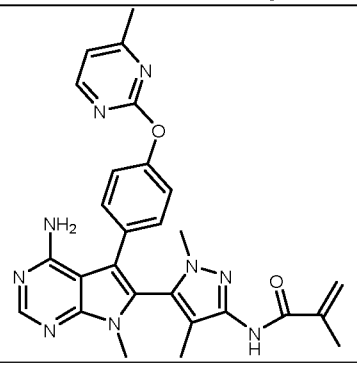
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
983		A	A
984		A	A
985		C	C
986		C	C
987		D	D

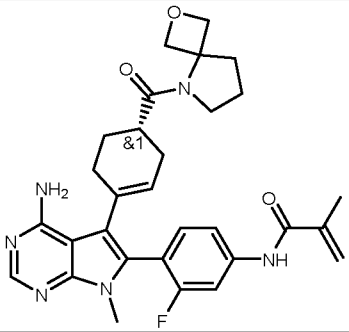
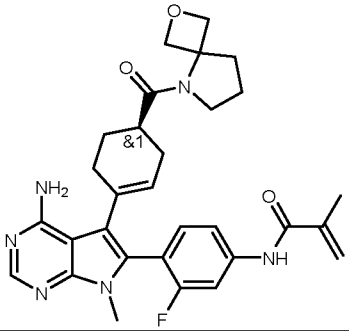
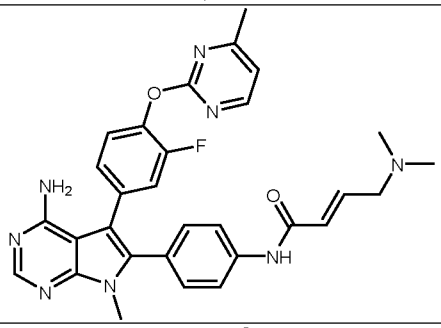
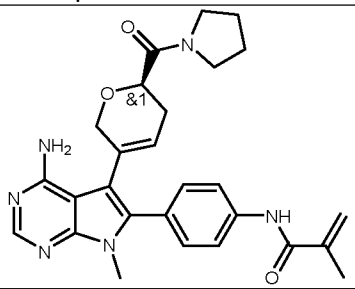
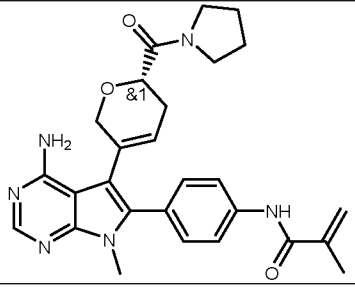
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
988		C	A
989		D	C
990		A	A
991		A	A
992		D	B

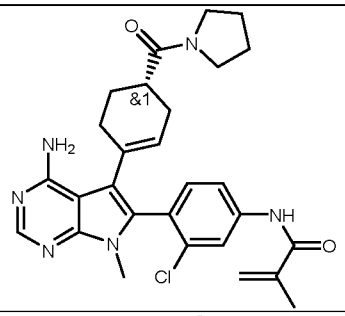
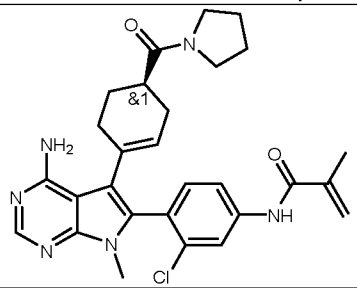
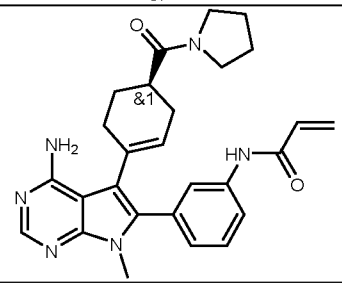
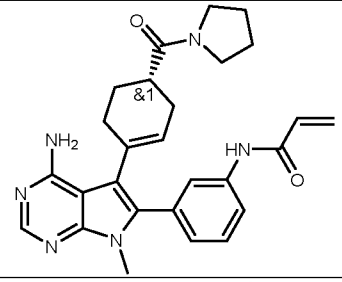
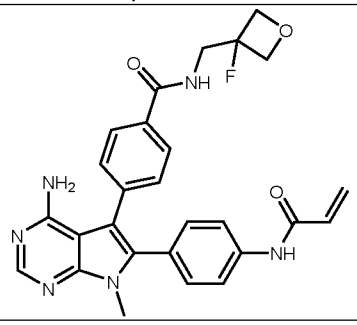
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
993		A	A
994		D	B
995		D	C
996		C	B
997		D	C

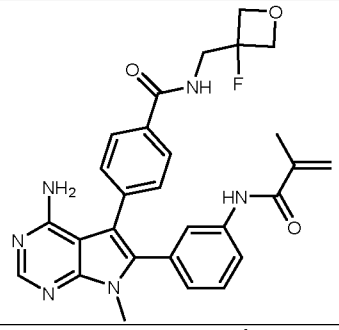
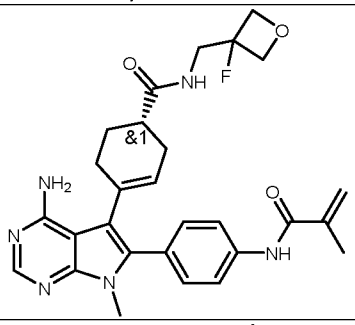
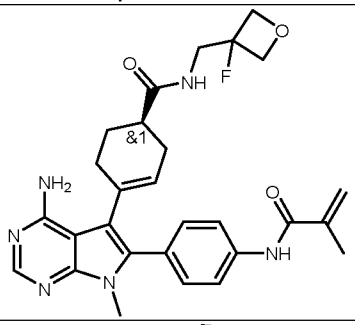
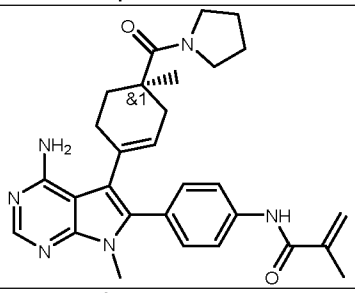
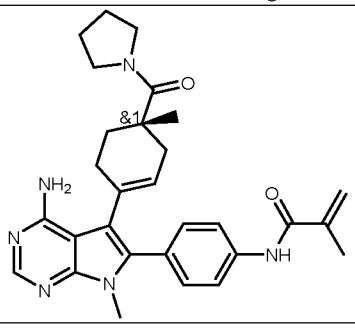
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
998		A	A
999		A	A
1000		D	C
1001		A	A
1002		A	A

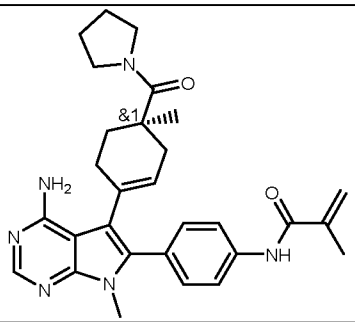
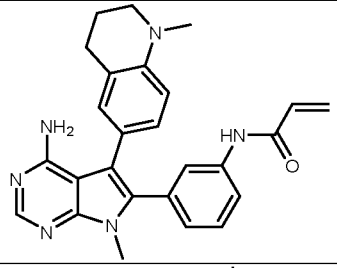
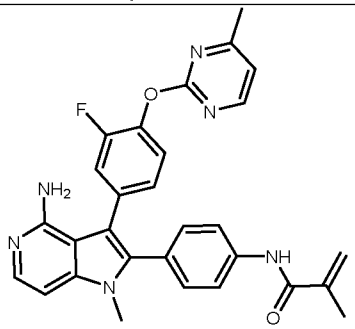
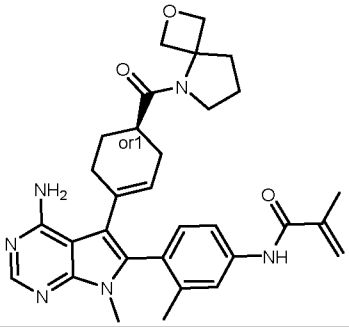
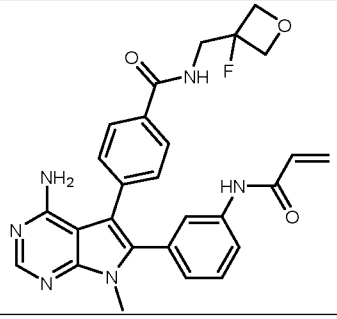
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1003		C	B
1004		A	A
1005		C	B
1006		C	C

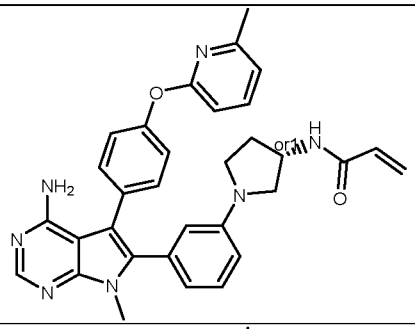
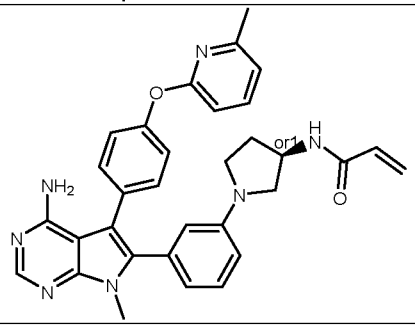
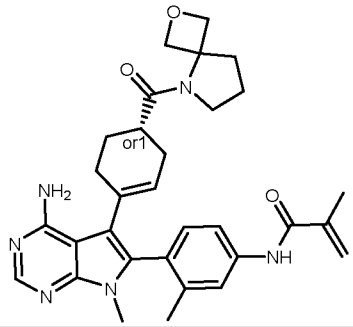
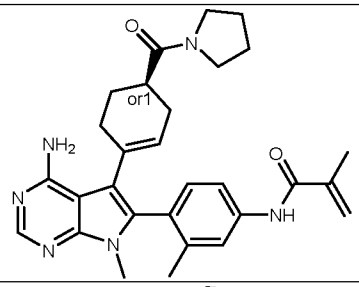
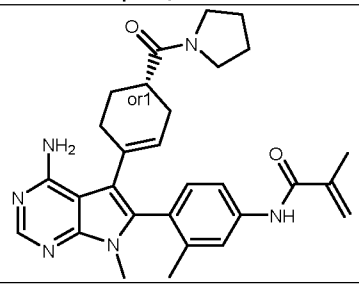
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1007		A	A
1008		B	B
1009		D	C
1010		D	C

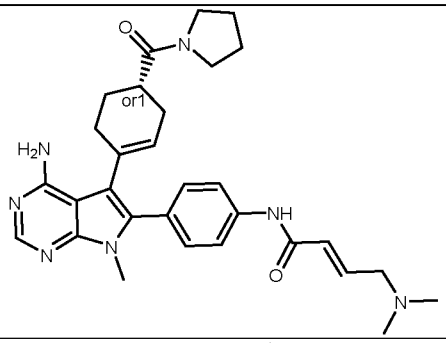
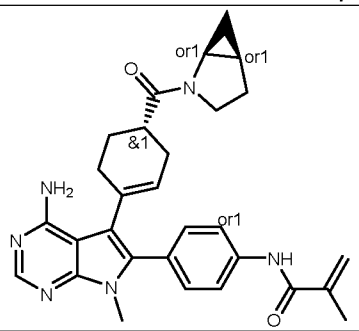
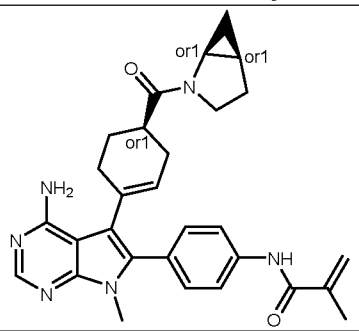
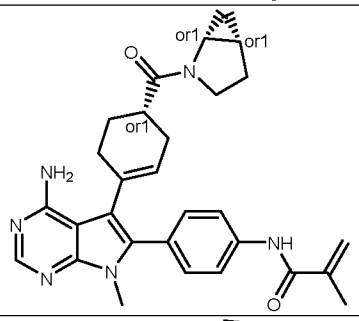
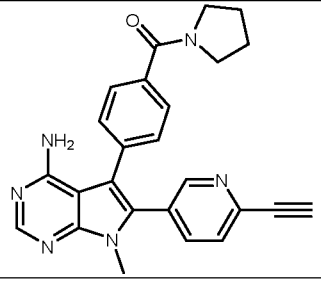
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1011		A	A
1012		C	B
1013		A	A
1014		A	A
1015		D	D

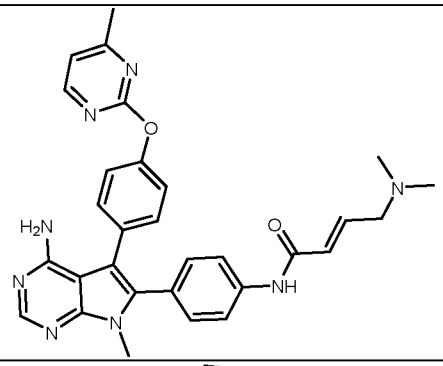
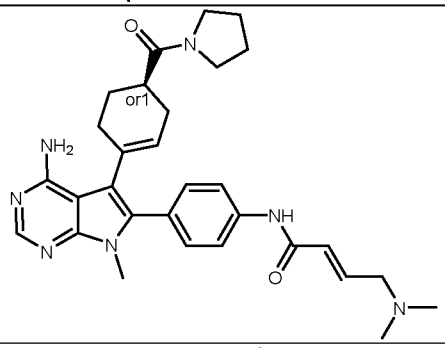
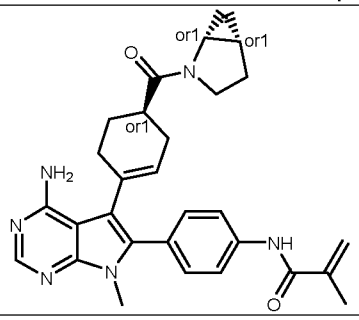
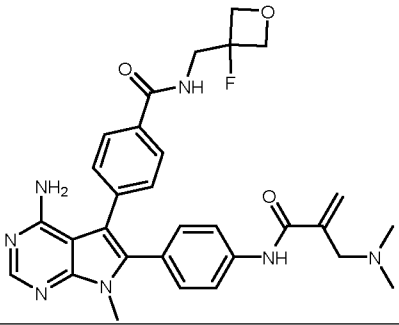
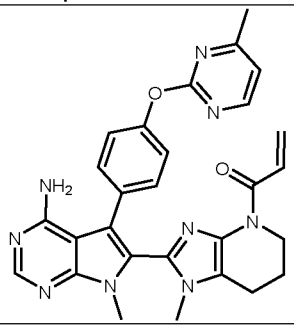
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1016		D	D
1017		A	A
1018		A	A
1019		A	A
1020		B	A

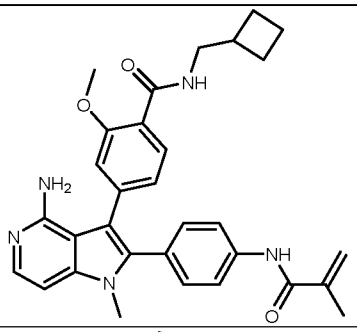
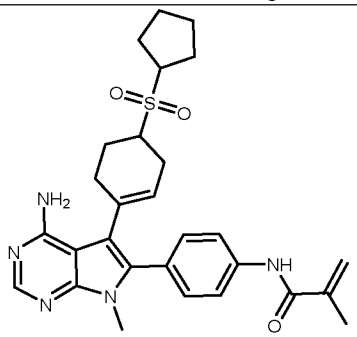
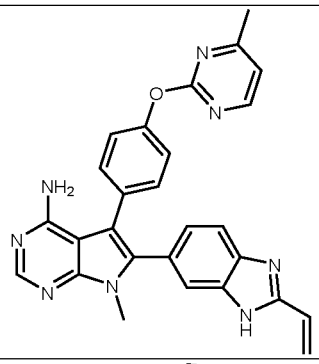
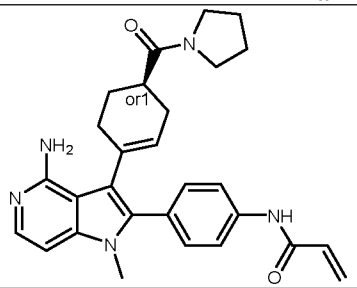
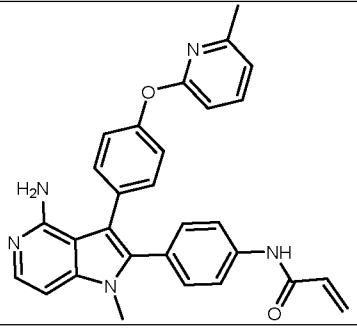
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1021		A	A
1022		C	D
1023		D	D
1024		C	C
1025		D	D

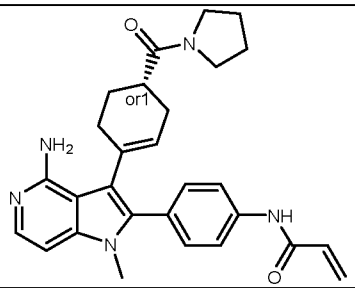
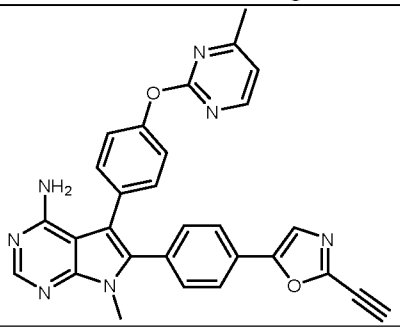
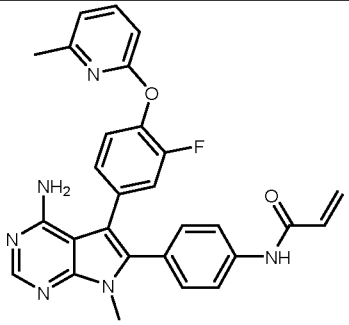
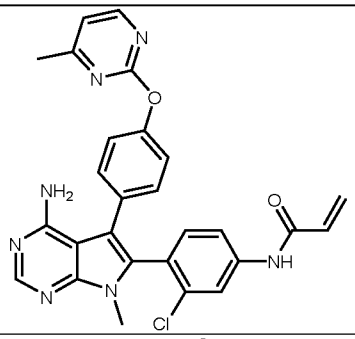
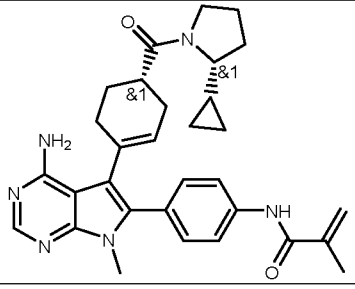
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1026		D	D
1027		D	D
1028		A	A
1029		D	C
1030		A	A

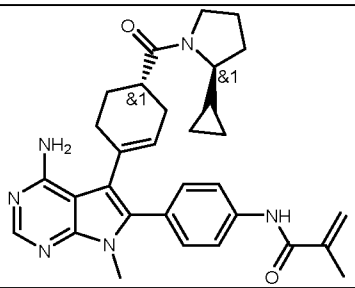
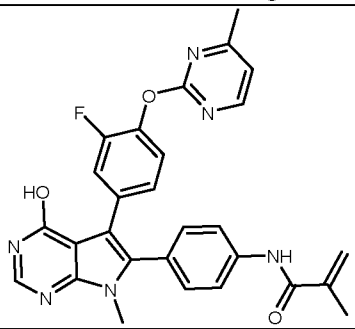
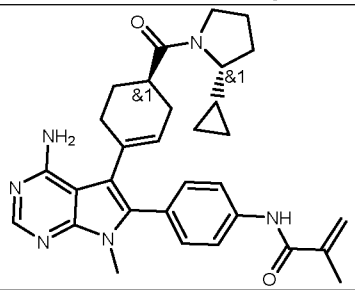
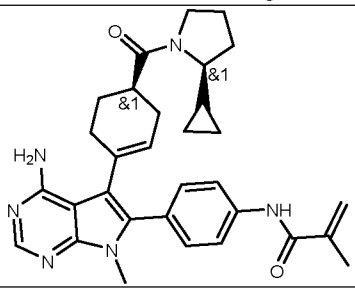
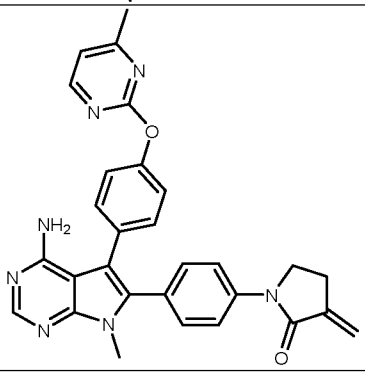
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1031		A	B
1032		C	A
1033		A	A
1034		B	A
1035		A	A

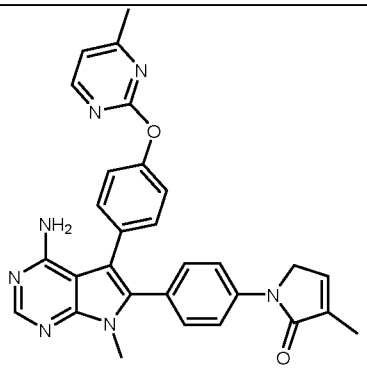
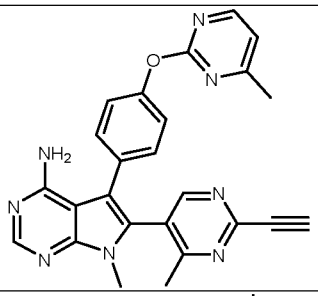
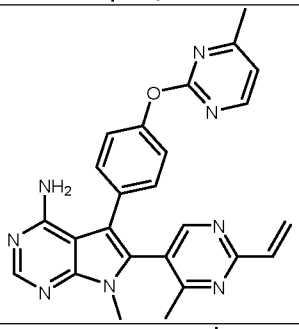
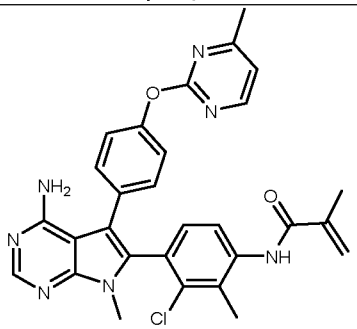
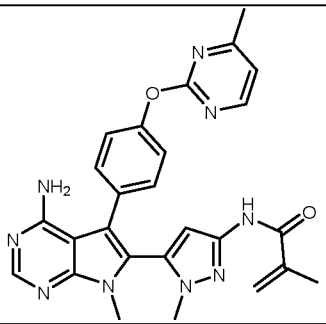
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1036		C	A
1037		A	C
1038		A	A
1039		D	D
1040		D	C

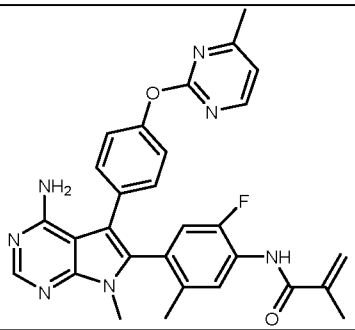
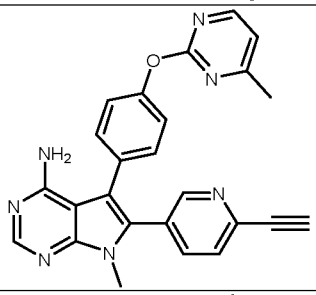
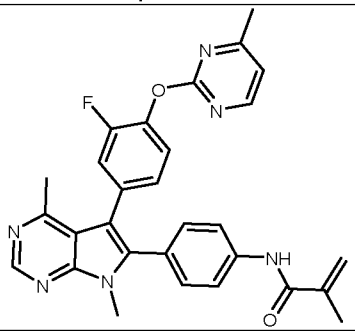
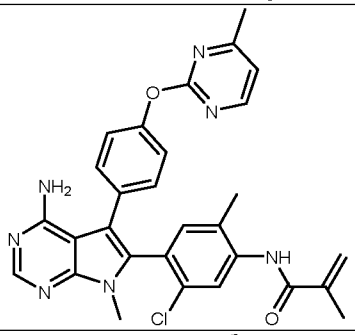
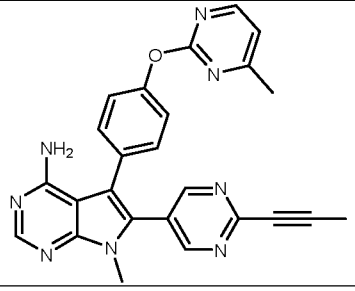
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1041		B	A
1042		A	A
1043		A	A
1044		A	A
1045		D	D

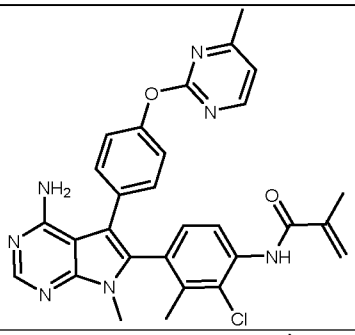
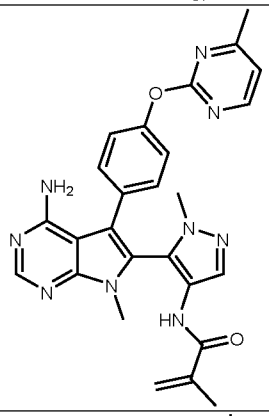
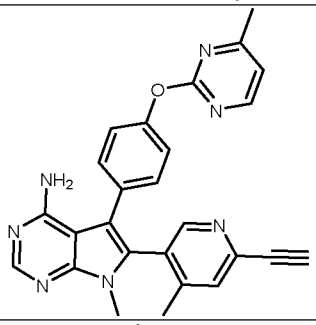
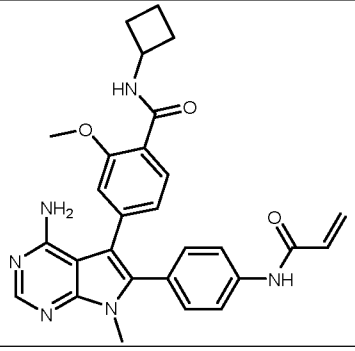
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1046		D	D
1047		C	C
1048		C	B
1049		A	A
1050		C	C

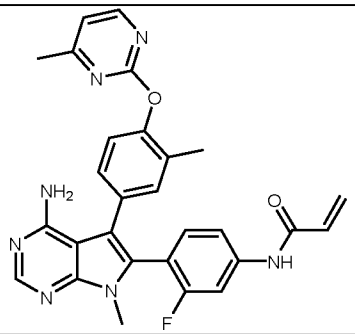
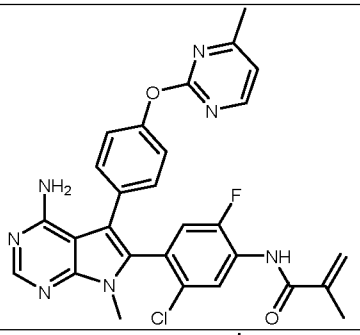
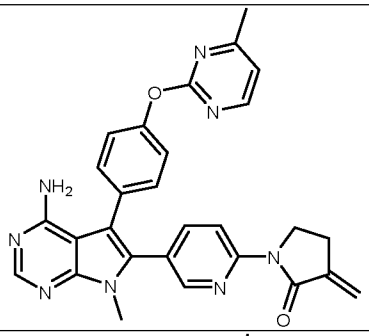
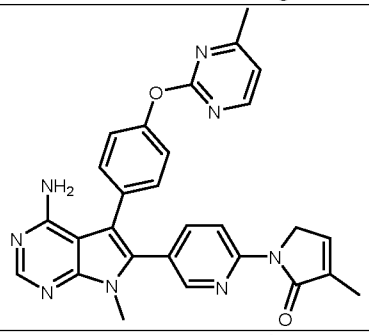
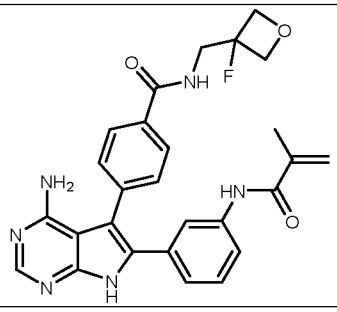
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1051		A	A
1052		D	D
1053		B	C
1054		A	A
1055		A	A

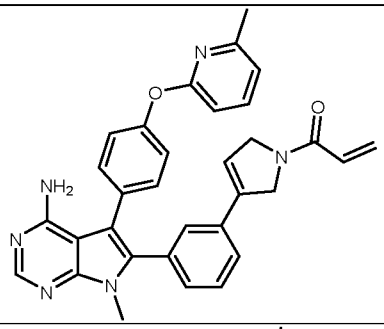
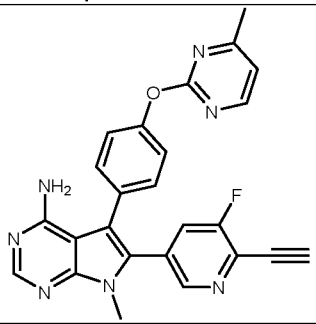
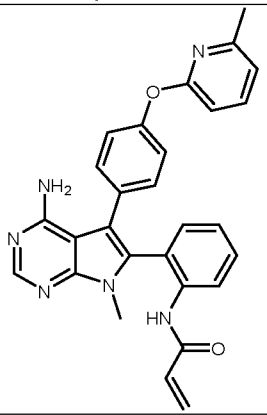
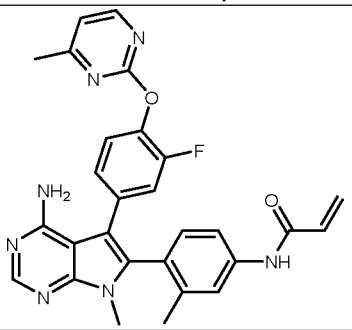
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1056		C	A
1057		A	A
1058		D	D
1059		D	D
1060		D	D

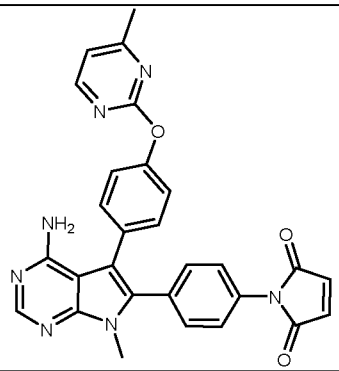
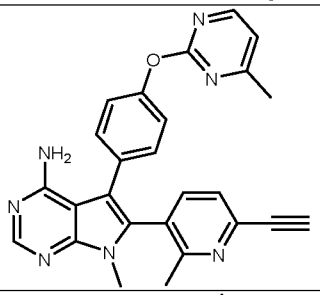
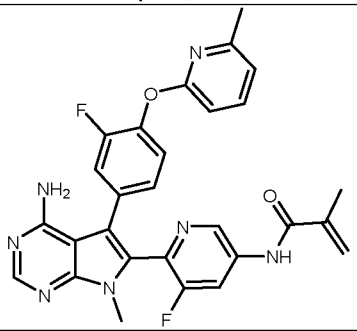
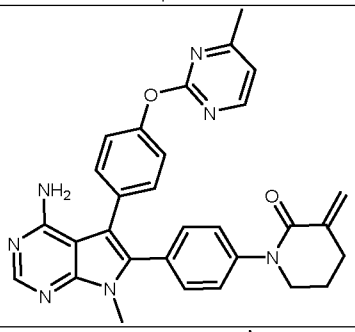
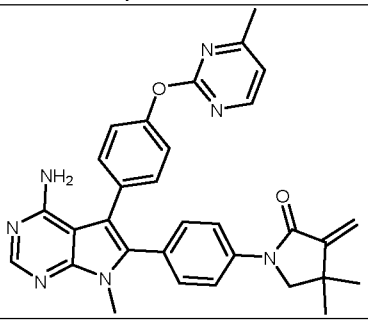
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1061		A	A
1062		D	D
1063		A	A
1064		A	A
1065		C	C

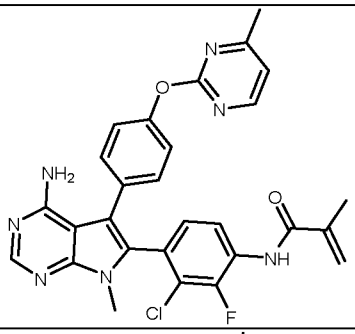
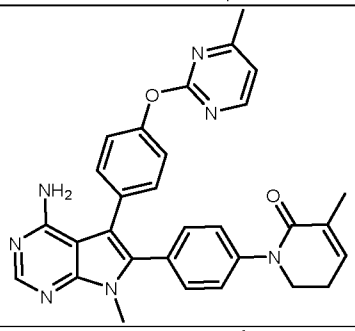
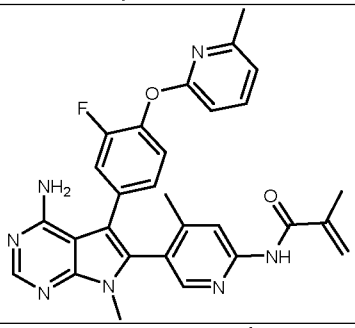
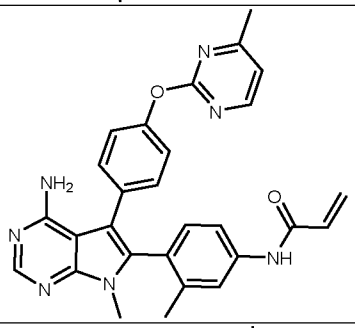
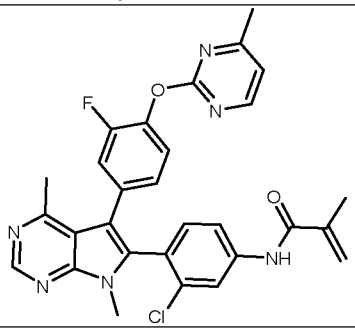
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1066		A	A
1067		A	A
1068		A	A
1069		C	C
1070		A	A

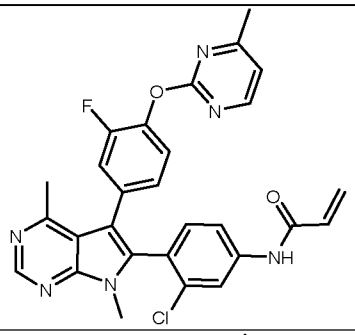
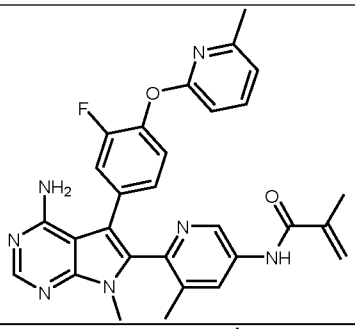
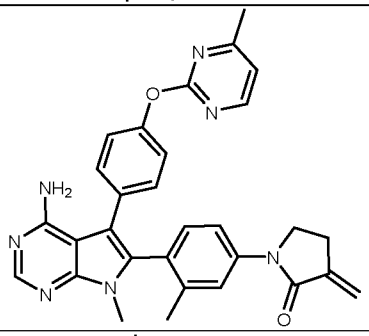
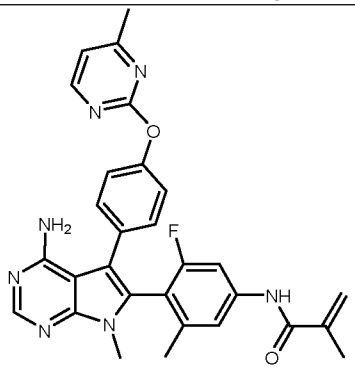
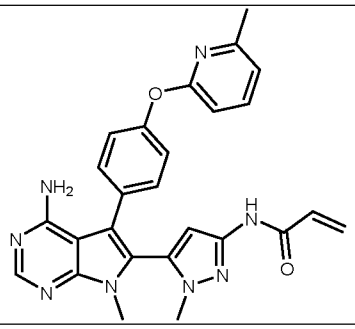
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1071		C	A
1072		C	C
1073		D	D
1074		A	A

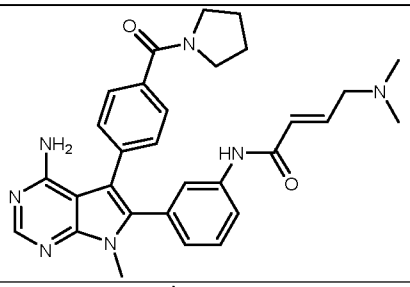
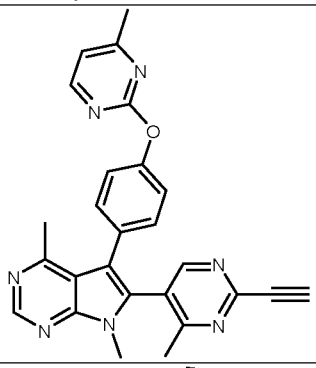
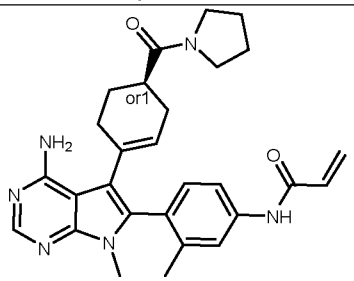
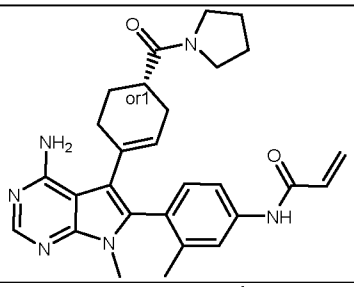
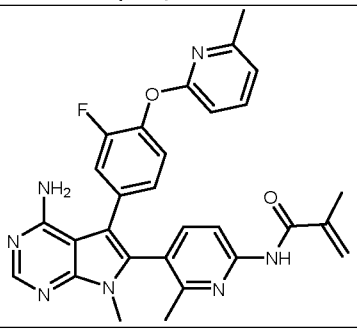
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1075		A	
1076		A	
1077		A	A
1078		A	A
1079		A	A

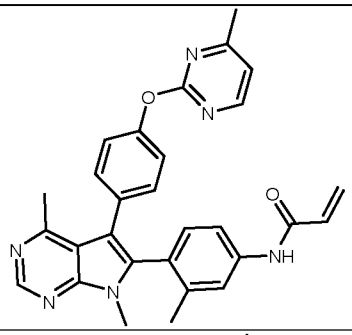
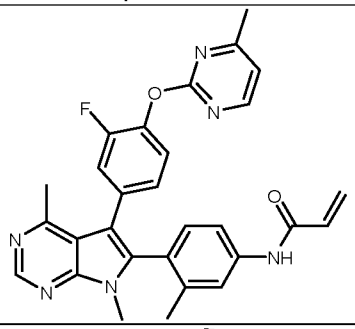
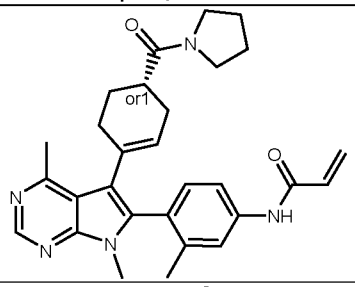
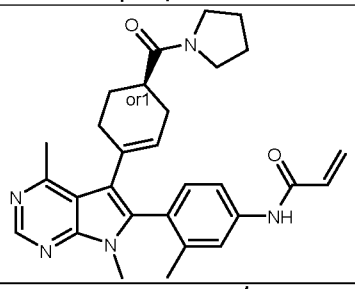
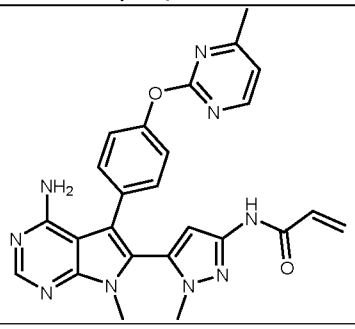
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1080		D	D
1081		C	C
1082		A	A
1083		C	D

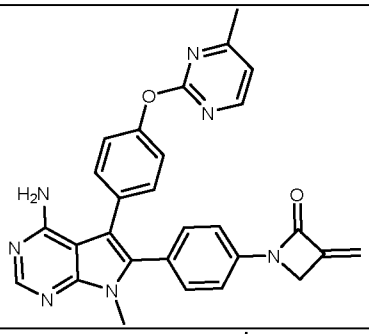
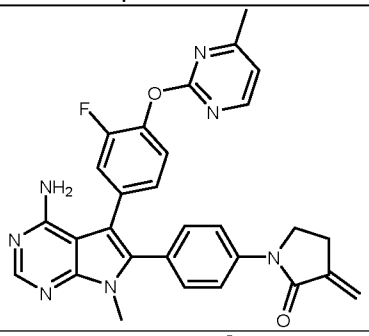
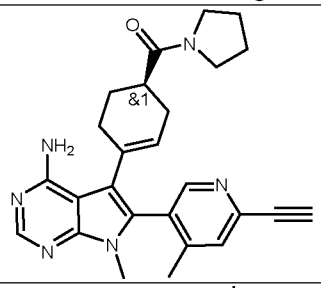
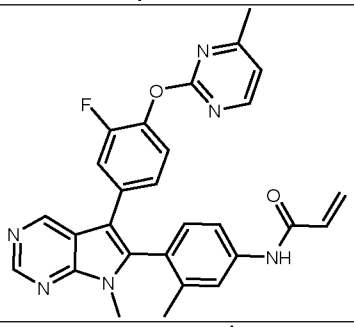
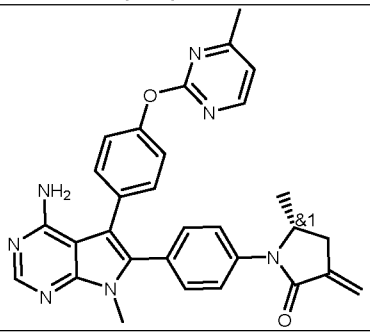
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1084		A	A
1085		D	D
1086		A	A
1087		A	A
1088		D	C

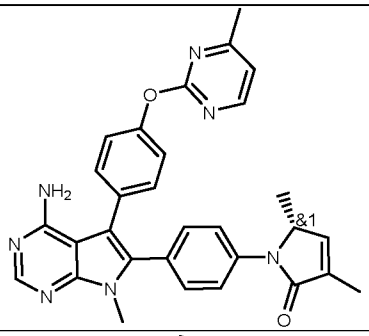
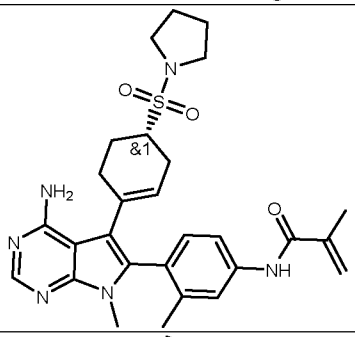
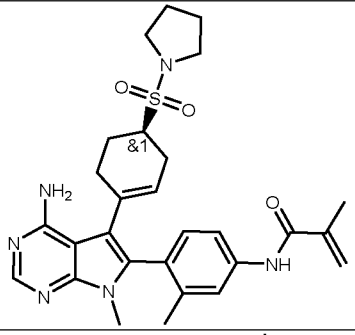
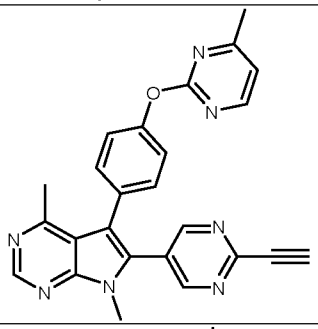
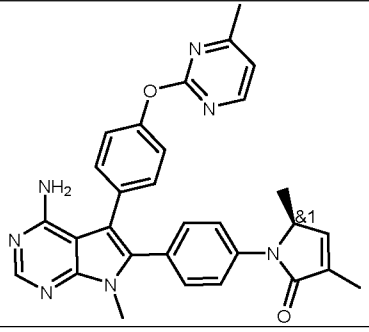
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1089		D	D
1090		A	A
1091		D	D
1092		A	A
1093		A	A

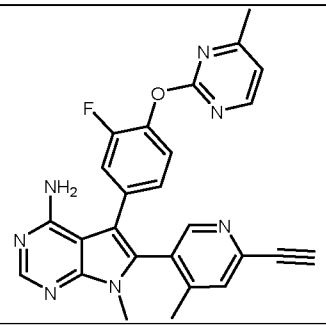
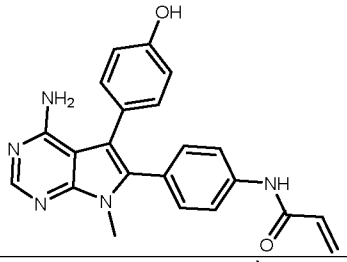
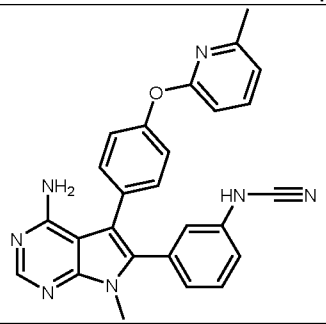
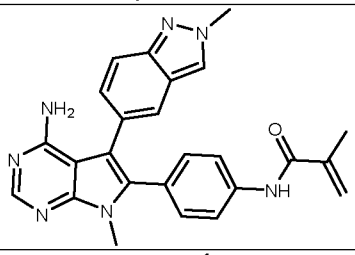
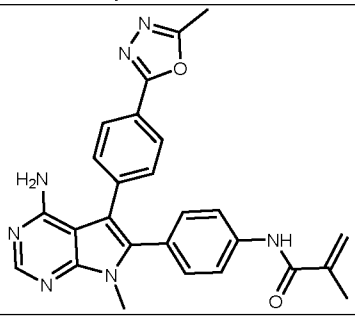
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1094		A	A
1095		A	A
1096		A	A
1097		A	A
1098		A	A

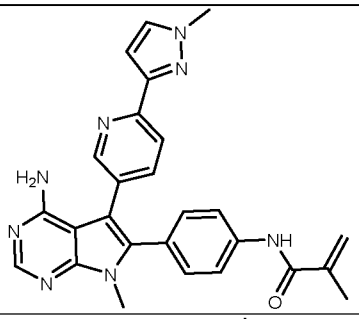
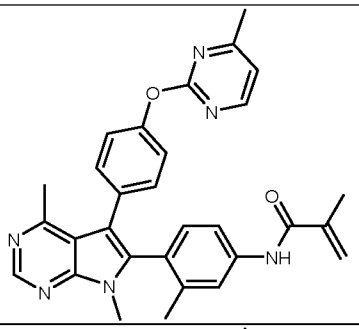
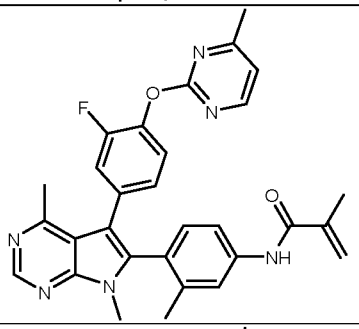
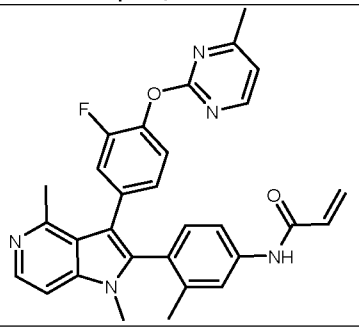
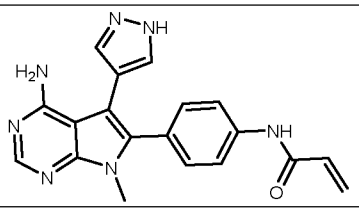
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1099		A	
1100		B	
1101		A	
1102		A	A
1103		A	A

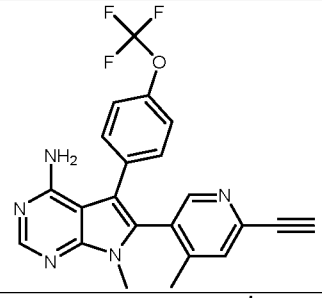
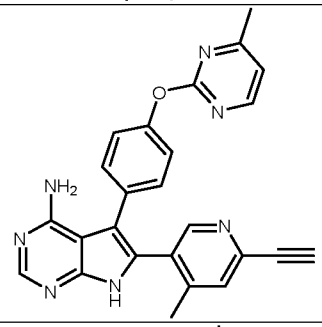
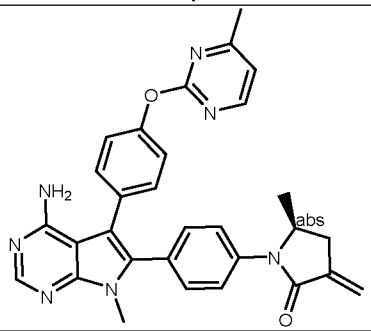
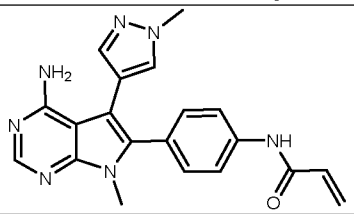
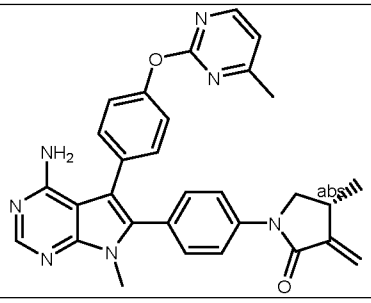
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1104		A	A
1105		A	A
1106		A	A
1107		A	A
1108		A	A

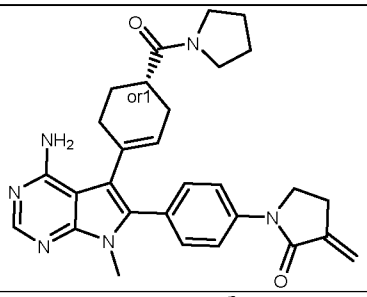
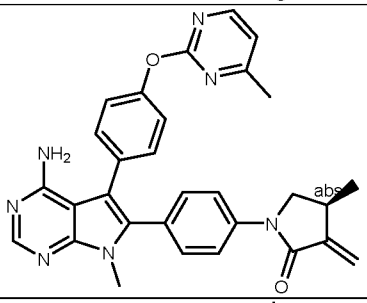
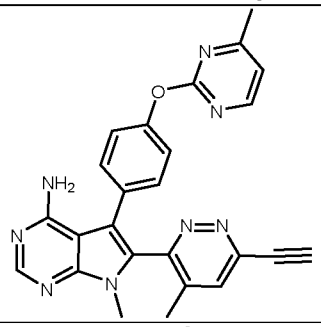
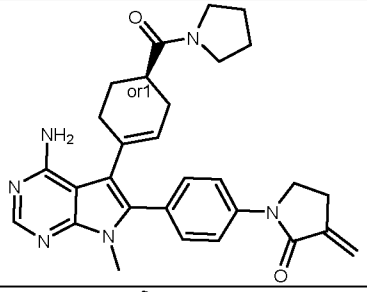
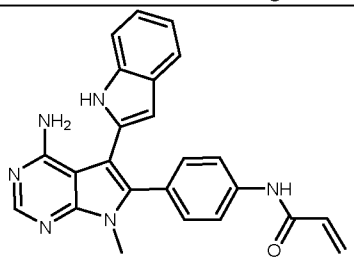
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1109		A	A
1110		A	A
1111		A	A
1112		A	A
1113		A	A

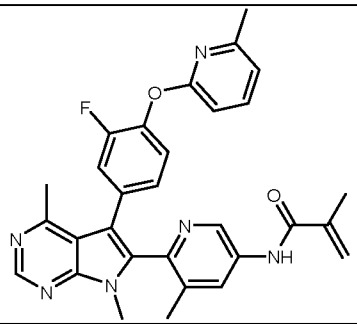
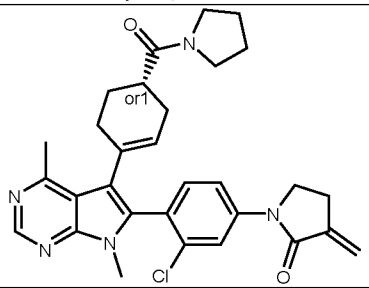
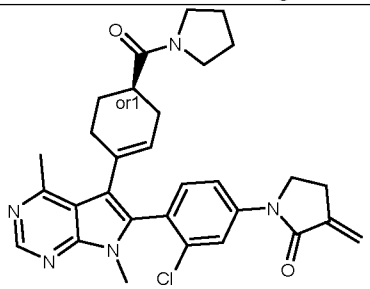
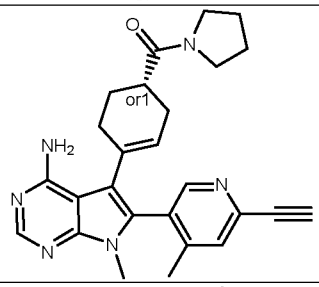
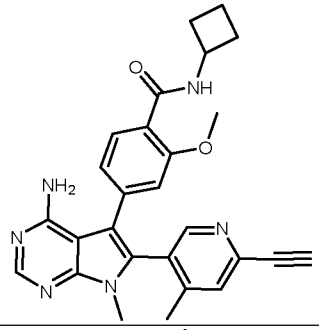
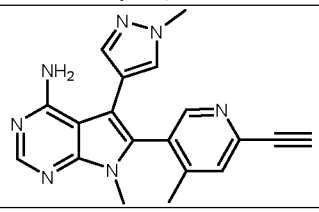
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1114		C	A
1115		D	D
1116		B	A
1117		B	A
1118		A	A

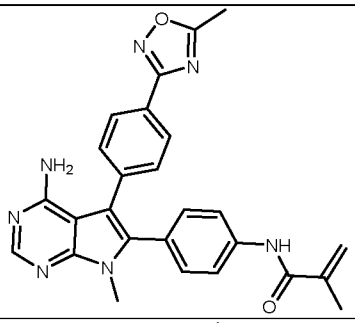
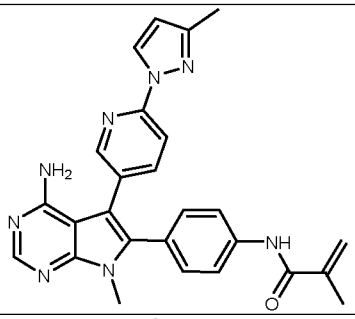
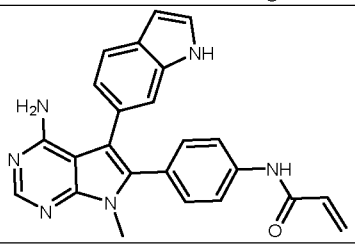
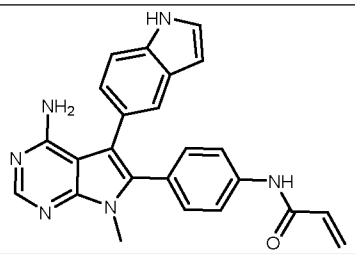
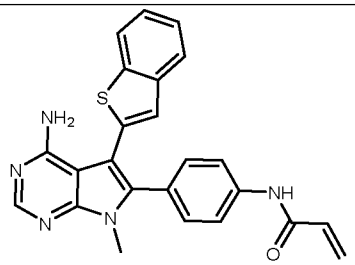
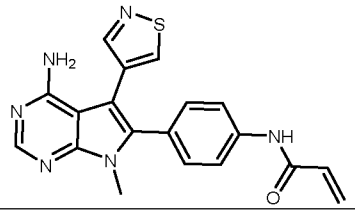
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1119		D	C
1120		A	A
1121		A	A
1122		A	
1123		D	C

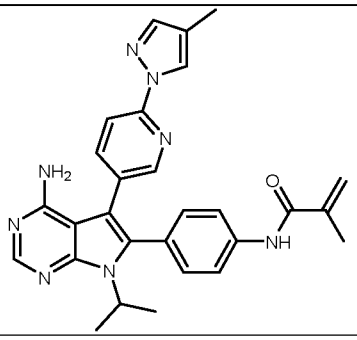
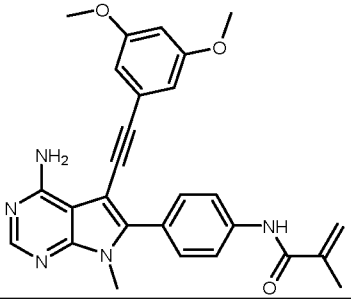
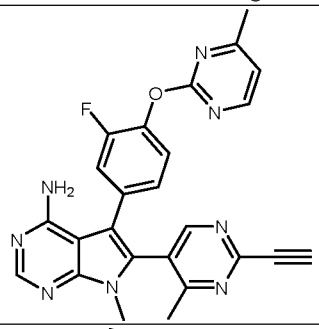
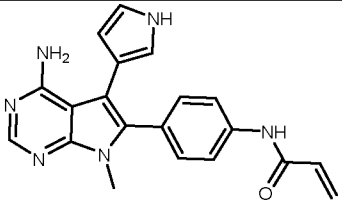
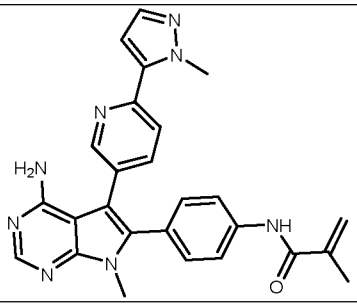
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1124		D	C
1125		D	D
1126		A	A
1127		A	A
1128		A	A

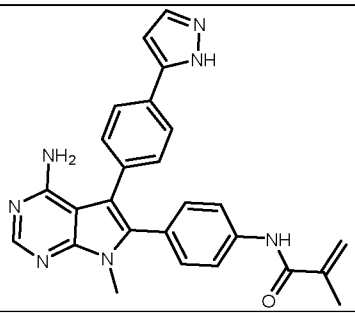
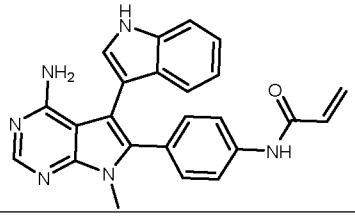
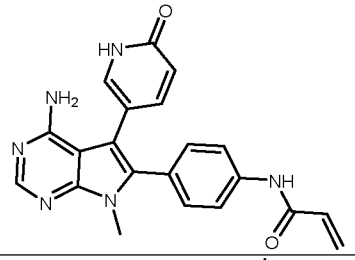
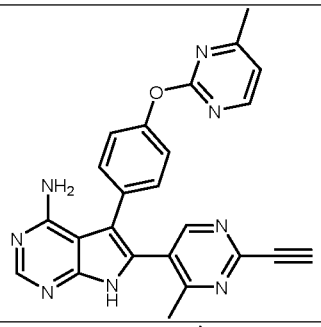
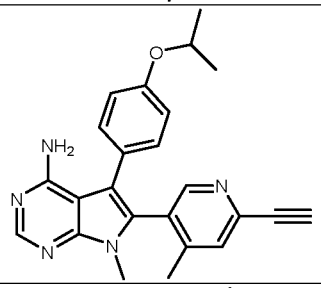
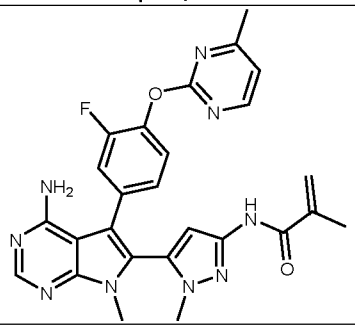
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1129		A	
1130		C	C
1131		A	A
1132		D	C
1133		B	B

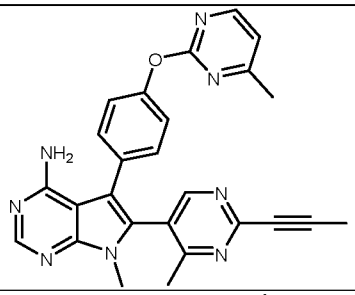
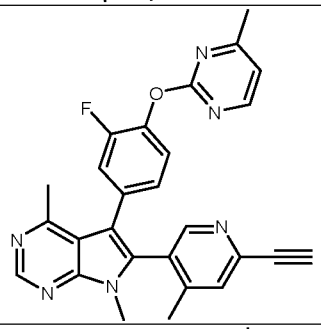
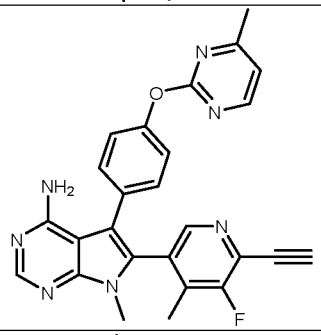
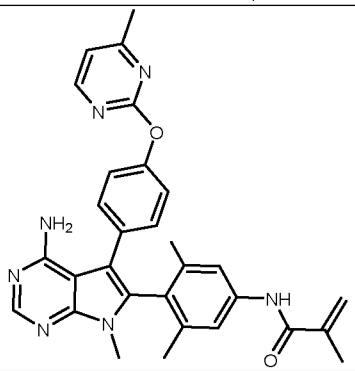
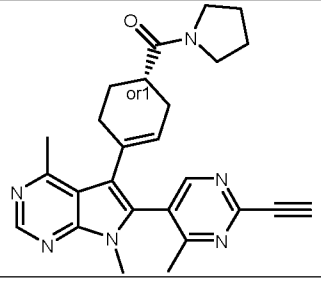
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1134		C	B
1135		C	B
1136		A	A
1137		C	B
1138		A	A

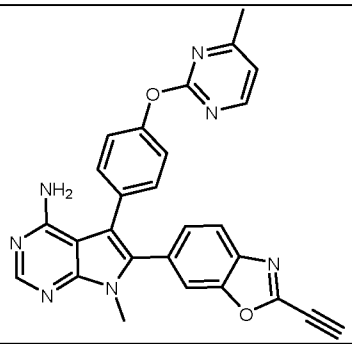
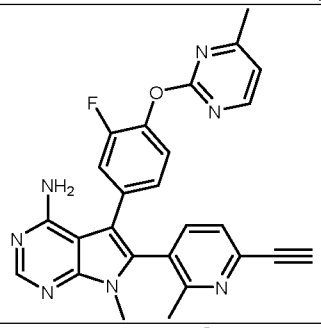
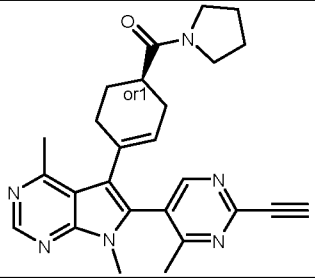
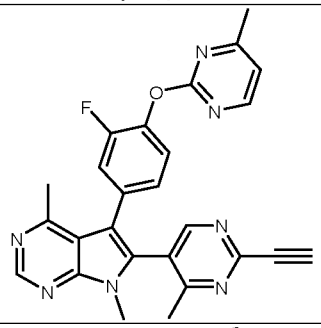
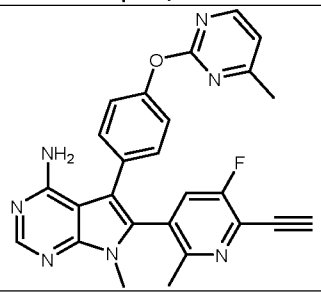
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1139		A	
1140		A	A
1141		A	A
1142		A	A
1143		D	C
1144		B	A

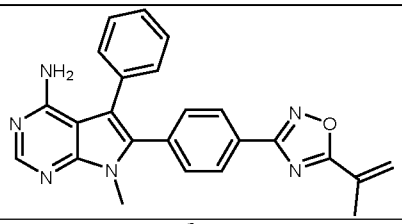
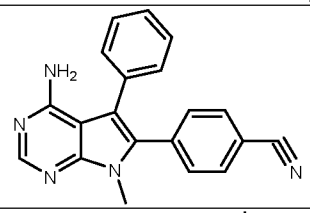
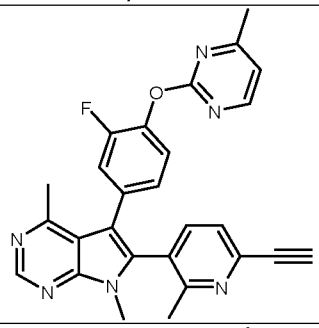
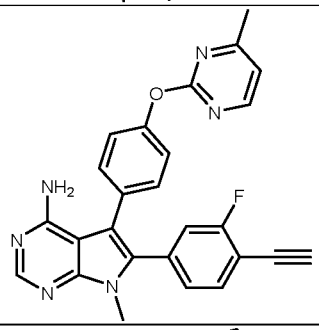
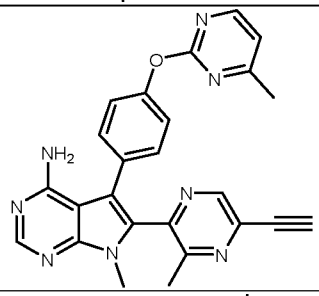
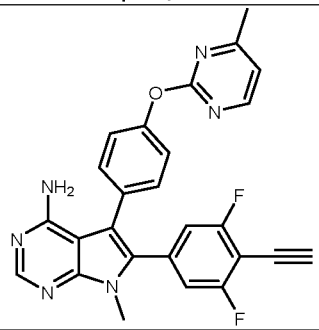
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1145		D	D
1146		C	
1147		D	
1148		A	A
1149		A	
1150		A	

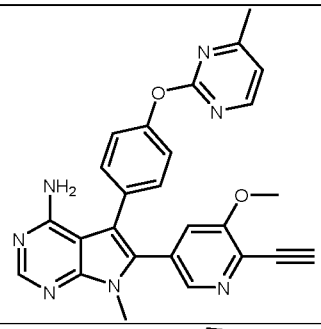
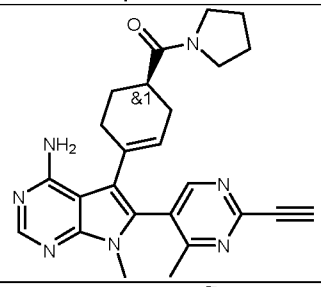
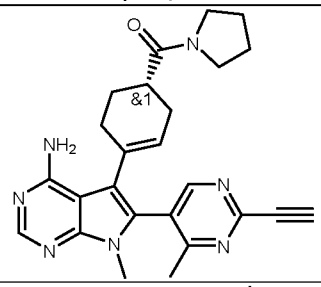
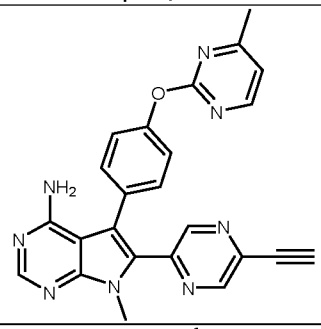
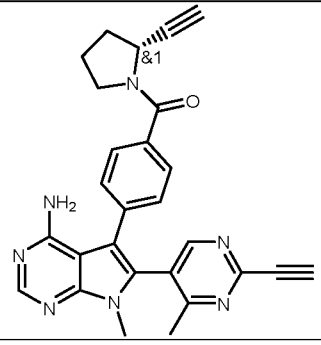
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1151		B	C
1152		D	
1153		A	B
1154		A	A
1155		A	A

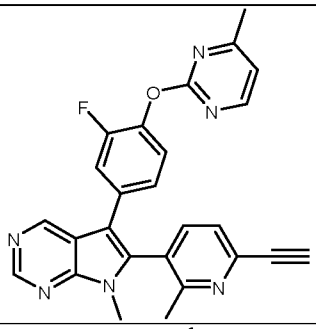
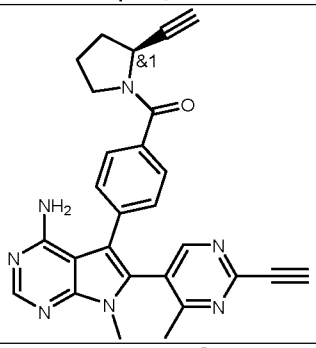
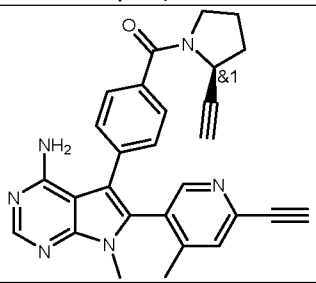
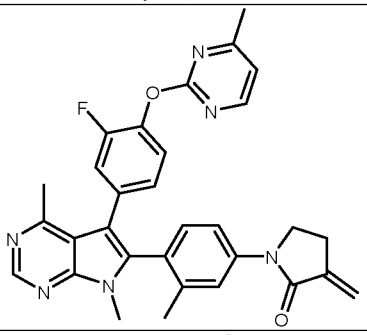
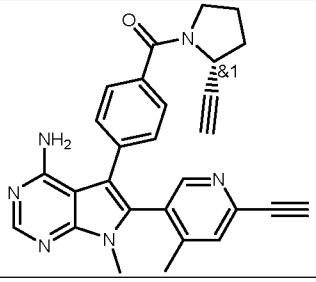
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1156		D	
1157		C	C
1158		A	A
1159		C	
1160		A	A
1161		A	A

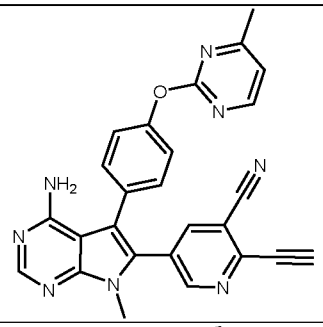
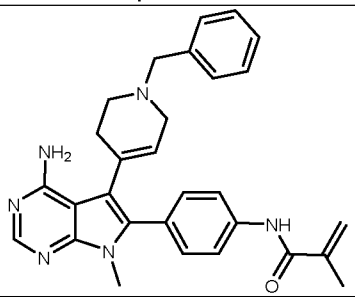
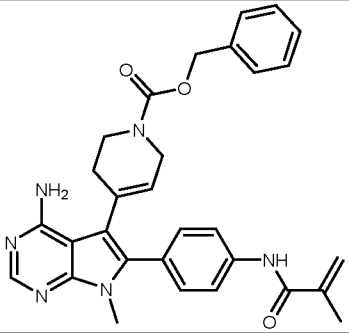
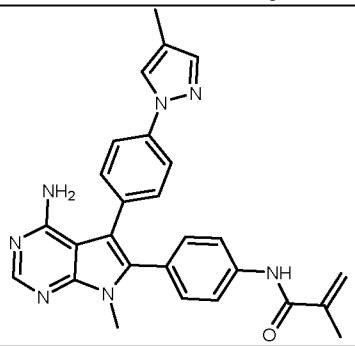
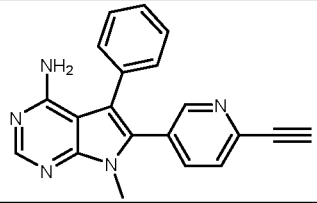
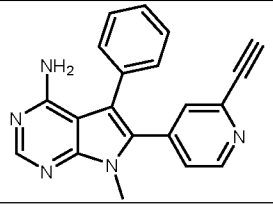
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1162		A	A
1163		A	A
1164		A	A
1165		A	A
1166		A	A

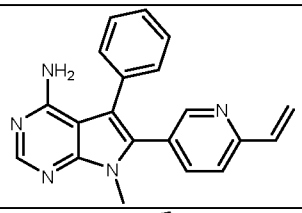
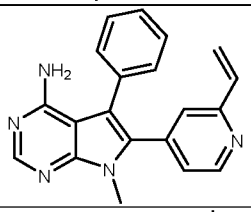
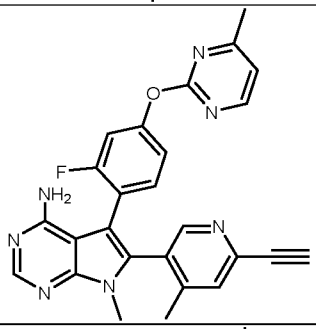
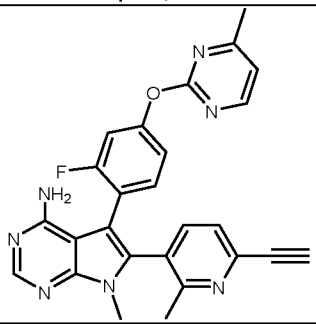
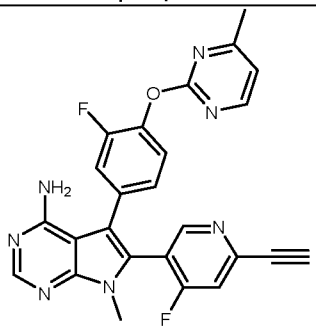
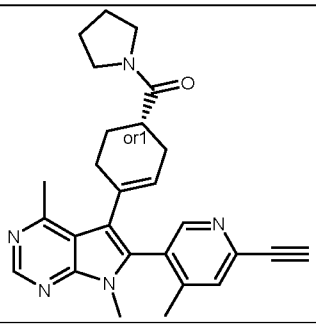
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1167		A	A
1168		A	D
1169		A	A
1170		A	A
1171		A	A

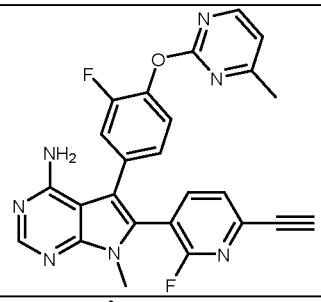
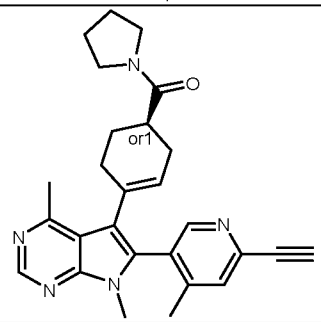
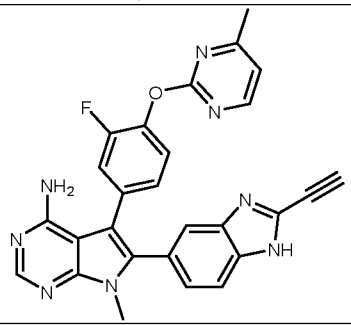
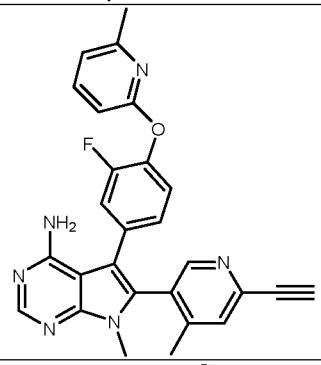
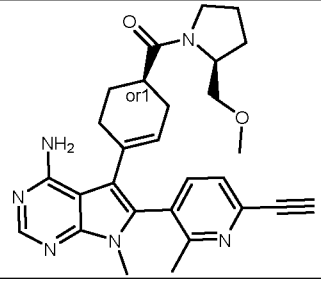
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1172		A	A
1173		D	
1174		D	
1175		B	A
1176		D	
1177		A	A

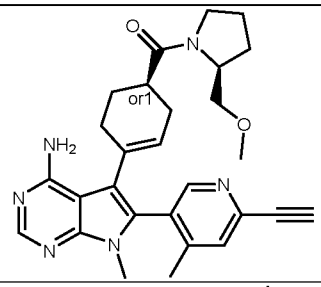
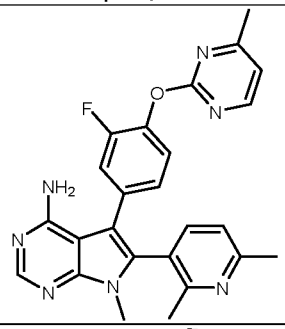
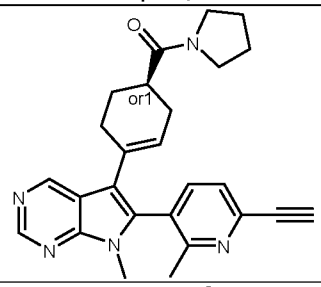
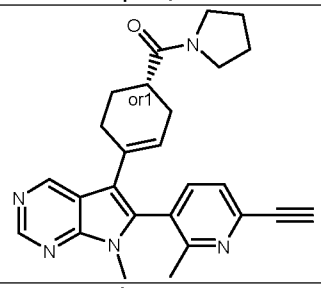
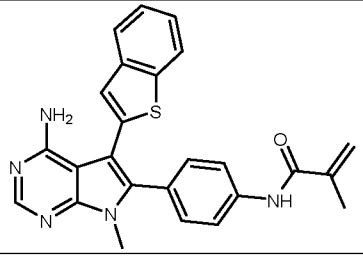
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1178		D	
1179		A	A
1180		A	A
1181		A	A
1182		A	A

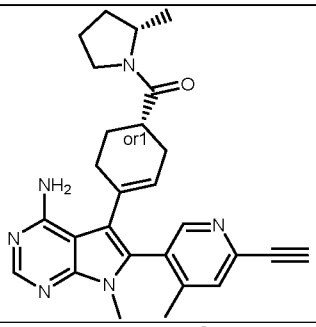
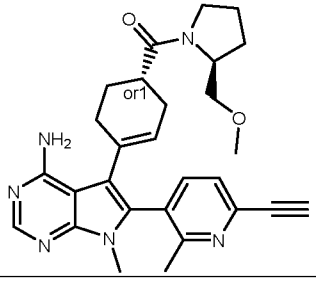
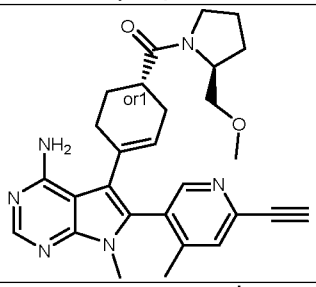
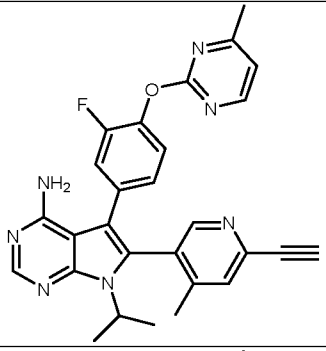
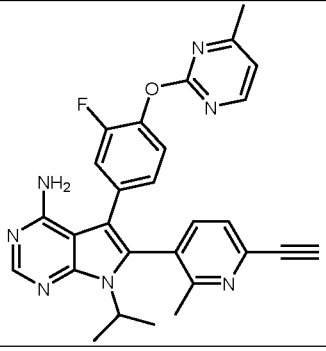
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1183		A	A
1184		D	D
1185		A	A
1186		A	A
1187		A	A

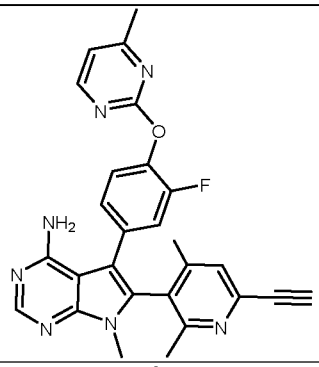
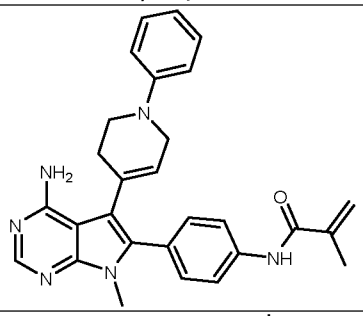
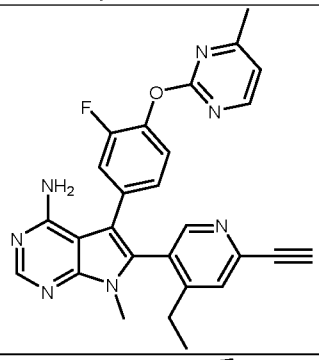
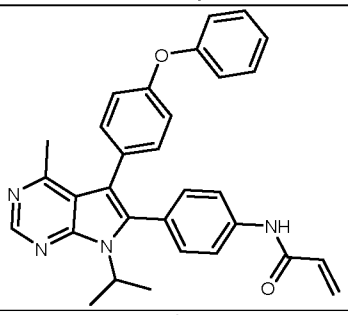
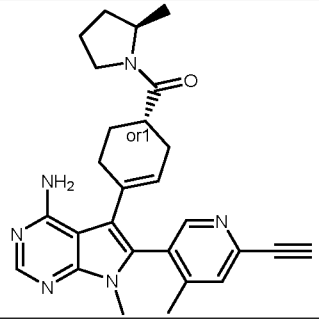
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1188		A	A
1189		A	A
1190		D	
1191		D	
1192		A	
1193		C	C

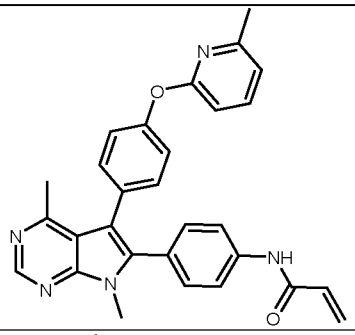
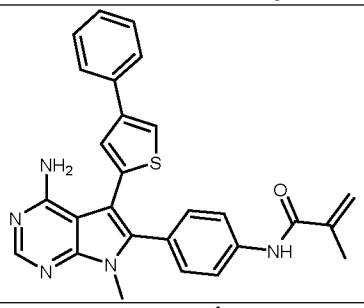
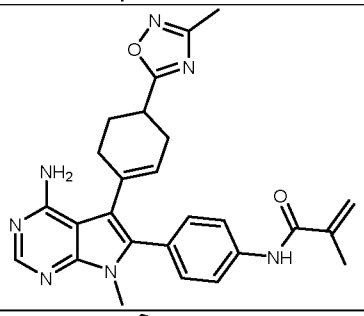
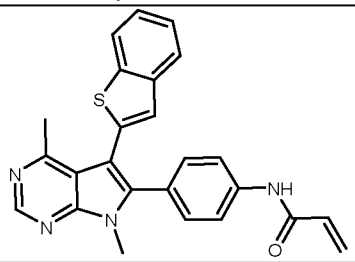
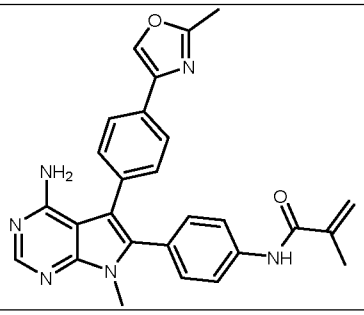
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1194		D	D
1195		B	
1196		C	
1197		A	A
1198		A	A
1199		A	A

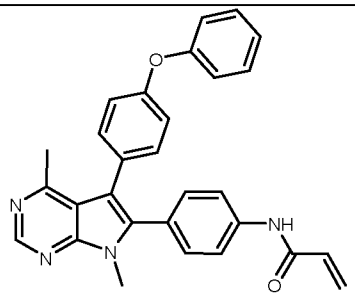
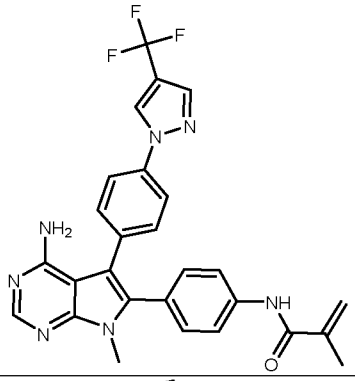
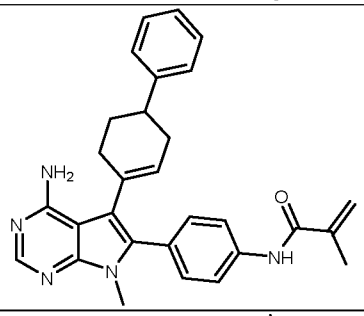
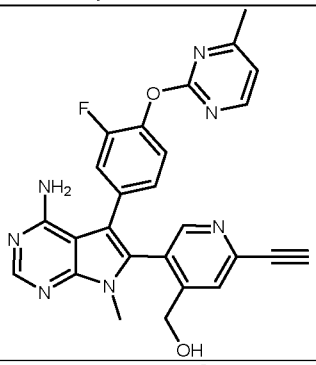
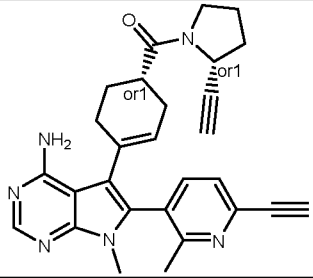
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1200		D	D
1201		A	A
1202		D	C
1203		A	A
1204		A	A

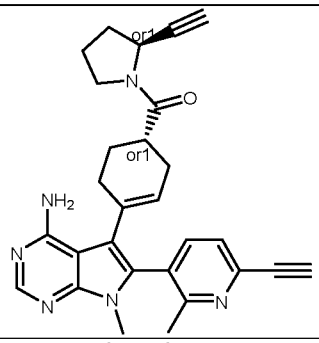
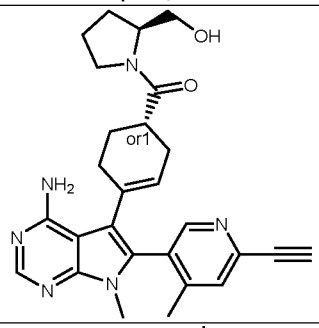
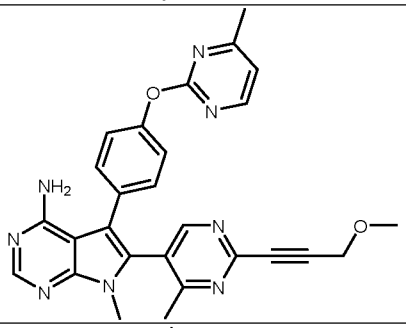
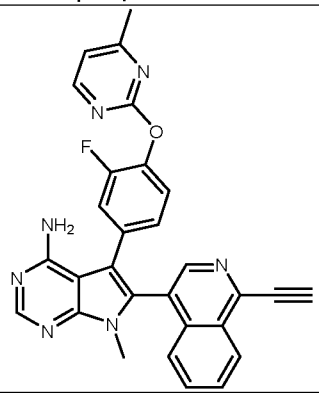
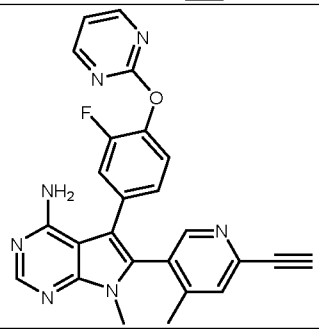
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1205		C	C
1206		C	C
1207		D	D
1208		D	C
1209		C	

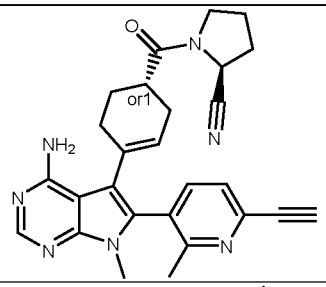
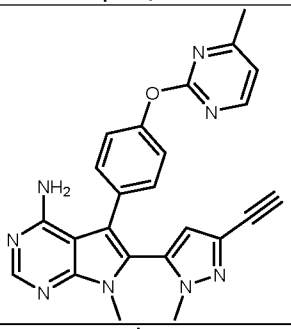
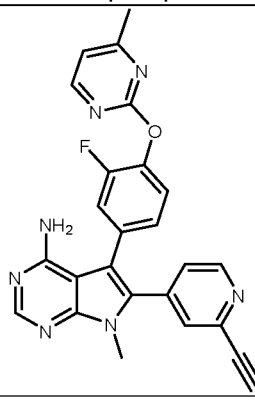
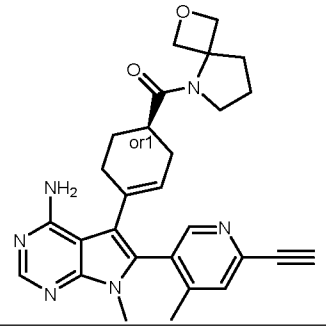
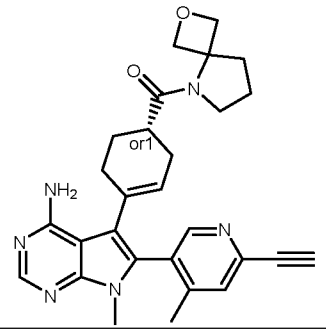
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1210		A	A
1211		A	B
1212		A	B
1213		A	A
1214		A	A

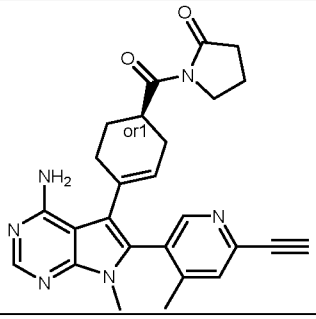
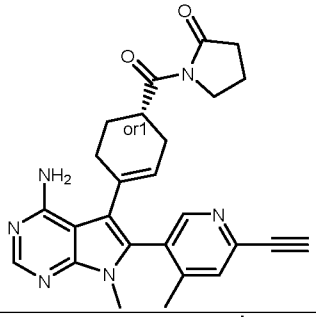
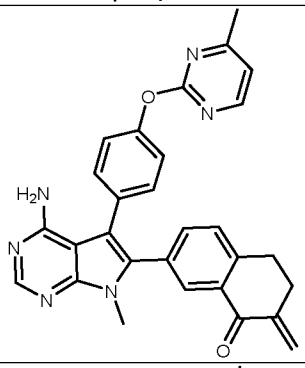
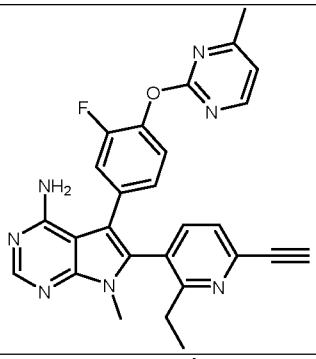
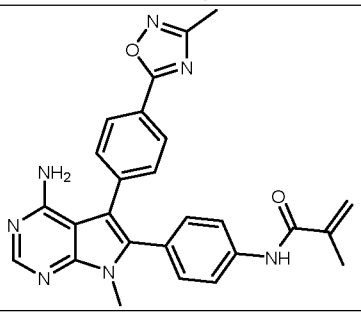
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1215		A	A
1216		D	
1217		A	A
1218		D	
1219		A	A

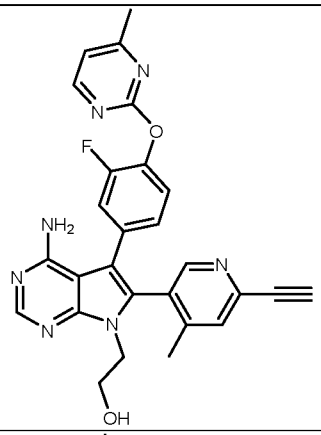
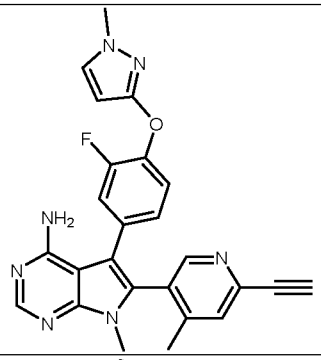
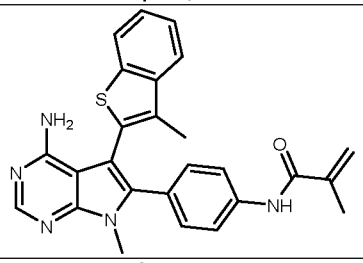
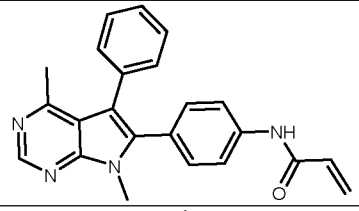
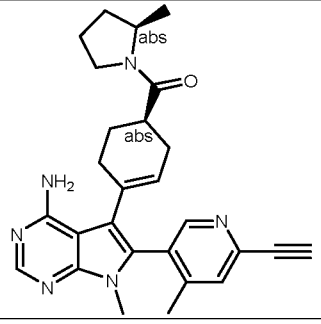
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1220		A	
1221		C	
1222		D	
1223		D	
1224		C	

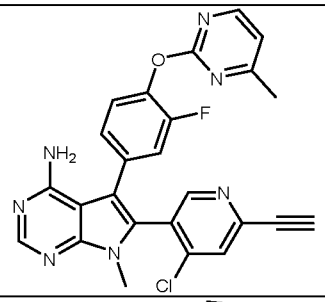
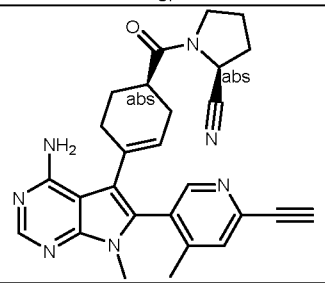
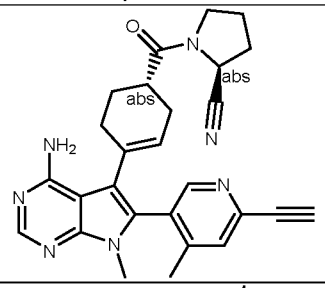
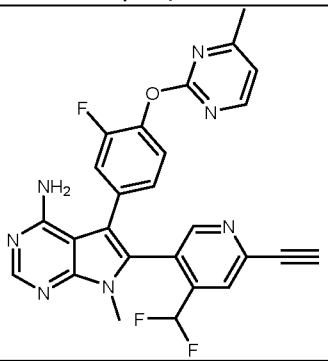
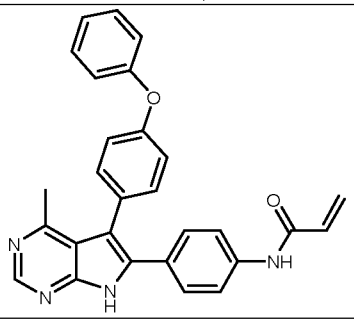
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1225		C	
1226		D	
1227		D	
1228		A	A
1229		A	A

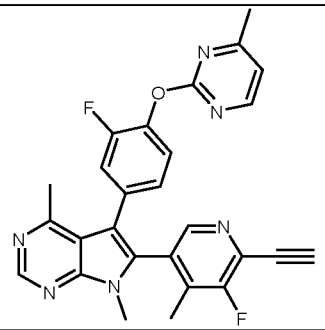
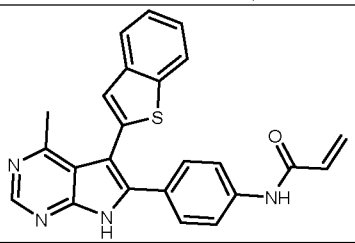
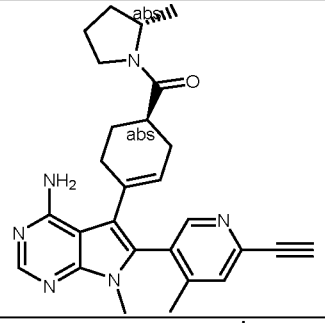
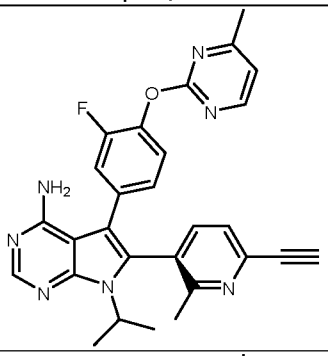
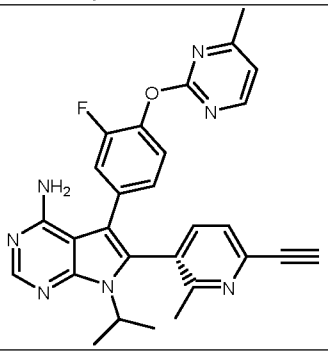
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1230		A	A
1231		A	A
1232		A	A
1233		A	A
1234		A	A

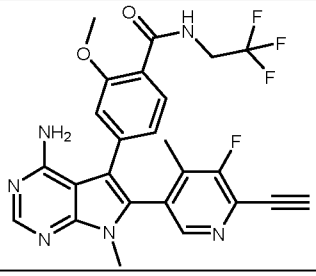
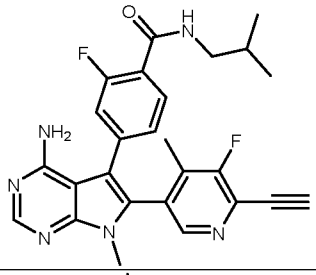
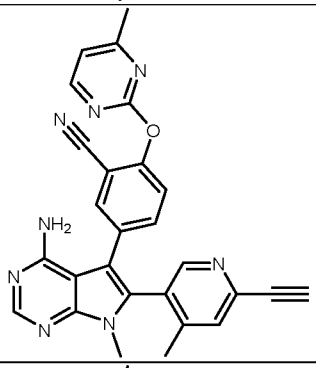
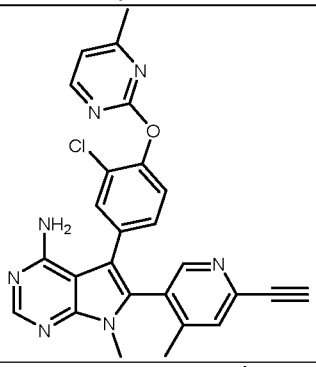
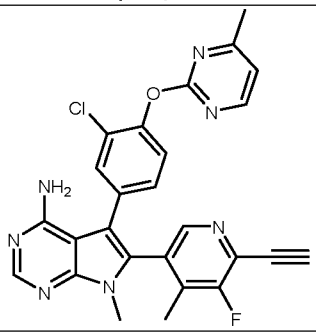
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1235		A	A
1236		D	D
1237		C	A
1238		C	B
1239		A	A

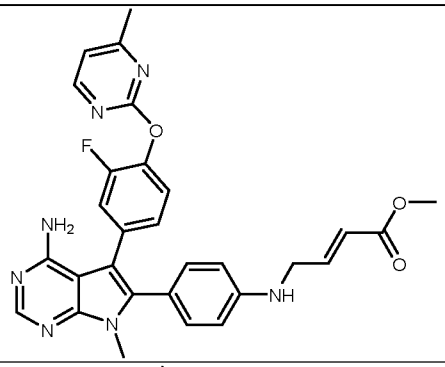
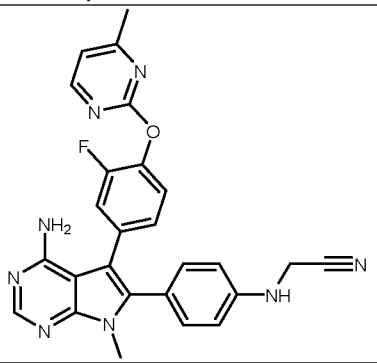
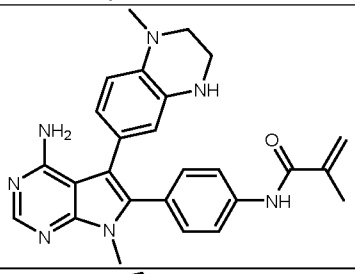
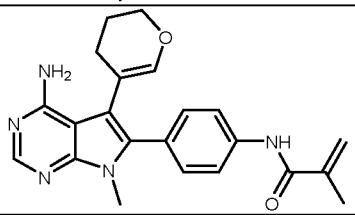
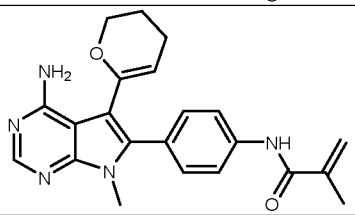
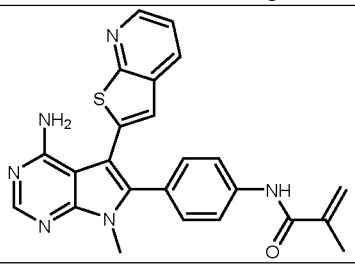
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1240		B	B
1241		A	A
1242		B	D
1243		A	A
1244		D	

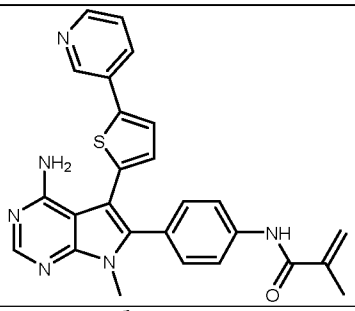
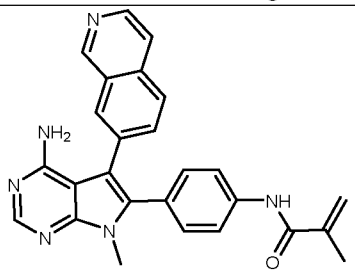
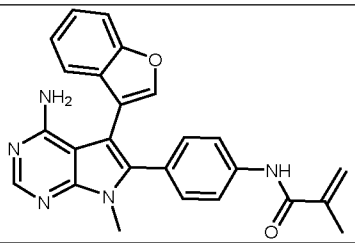
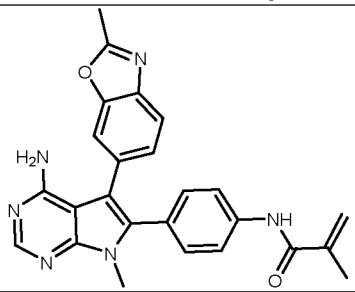
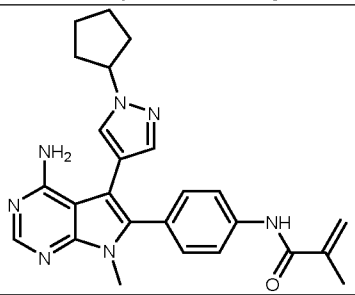
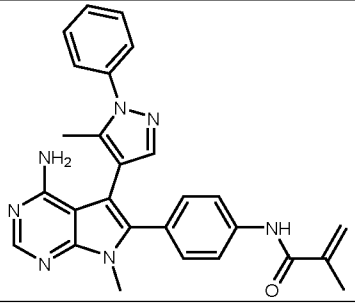
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1245		A	A
1246		A	A
1247		D	
1248		D	
1249		C	B

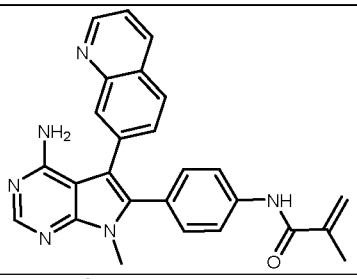
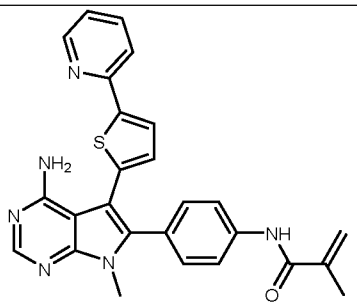
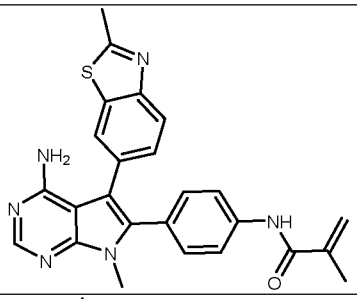
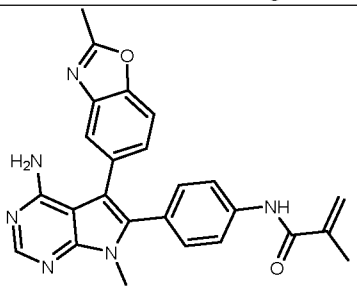
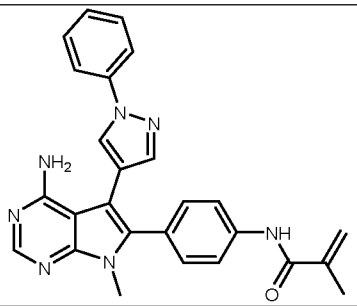
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1250		A	A
1251		A	A
1252		A	A
1253		A	A
1254		D	

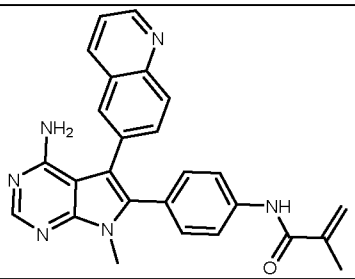
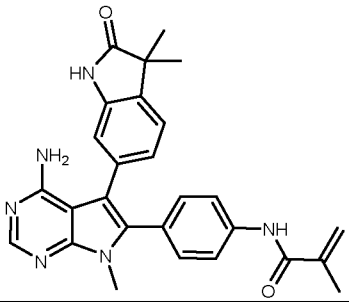
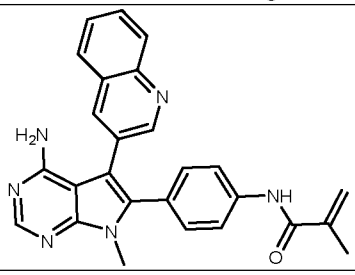
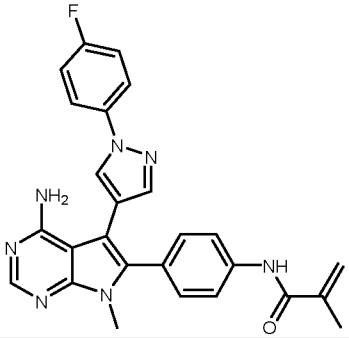
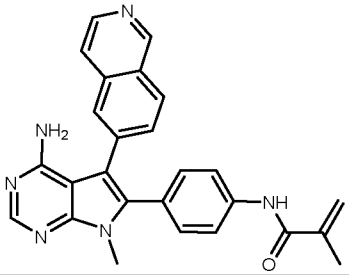
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1255		A	A
1256		D	
1257		C	C
1258		A	A
1259		A	A

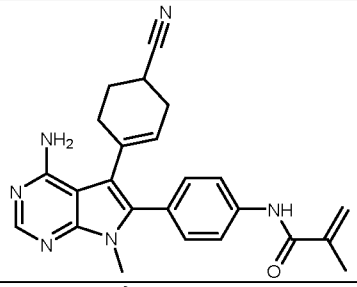
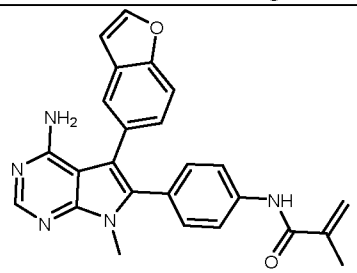
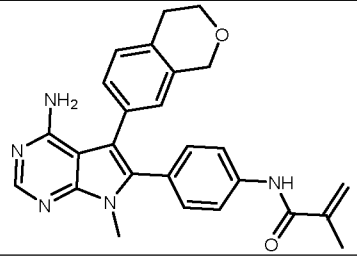
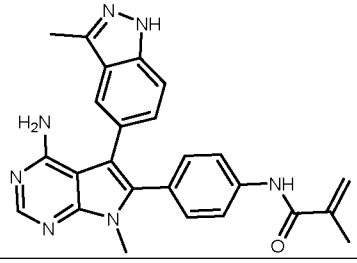
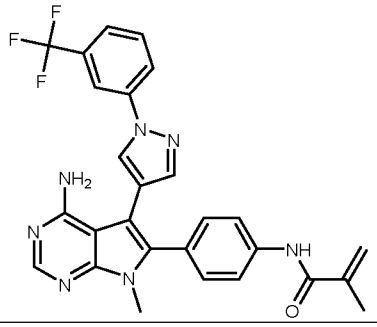
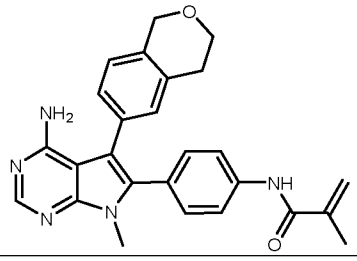
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1260		A	A
1261		A	A
1262		A	A
1263		A	A
1264		A	A

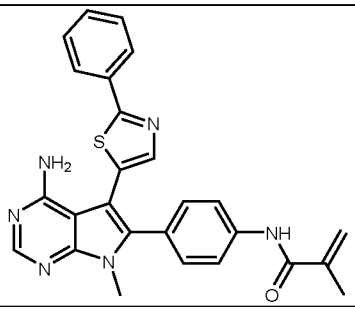
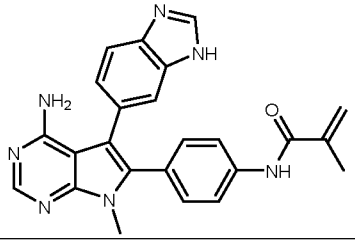
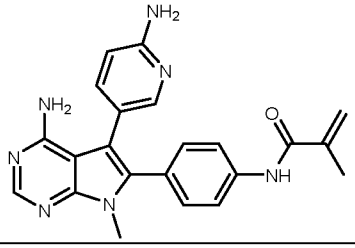
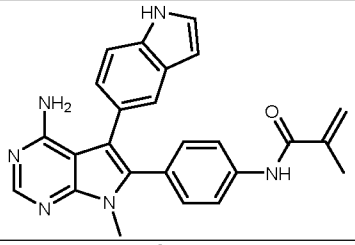
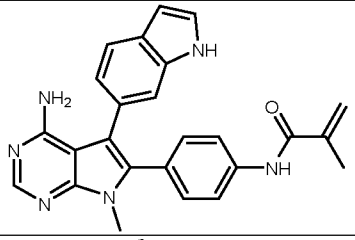
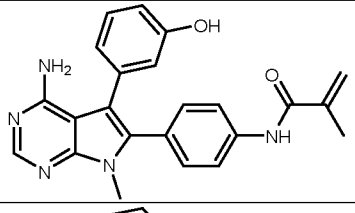
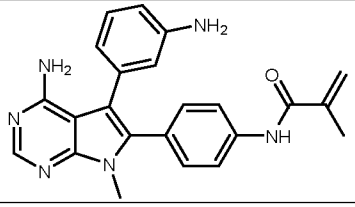
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1265		A	B
1266		D	C
1267		D	D
1268		D	D
1269		D	D
1270		C	C

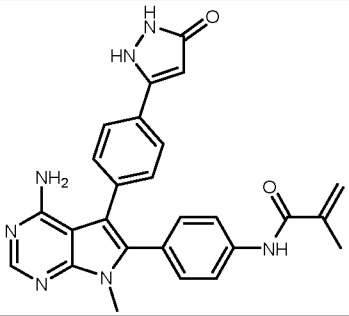
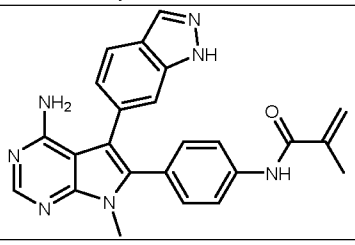
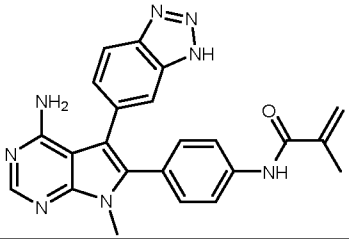
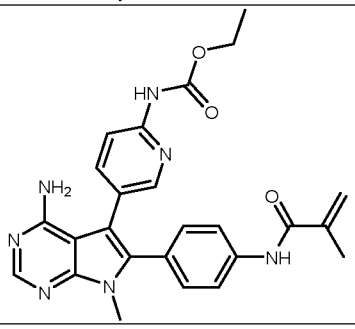
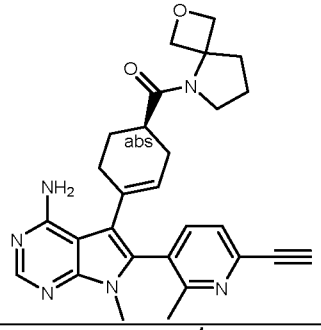
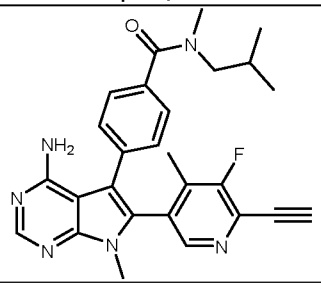
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1271		D	D
1272		D	D
1273		D	D
1274		D	D
1275		C	C
1276		D	D

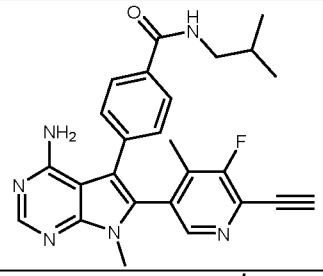
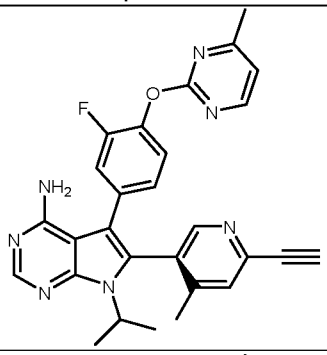
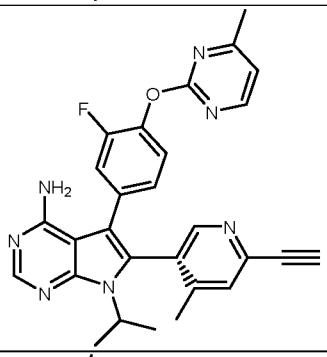
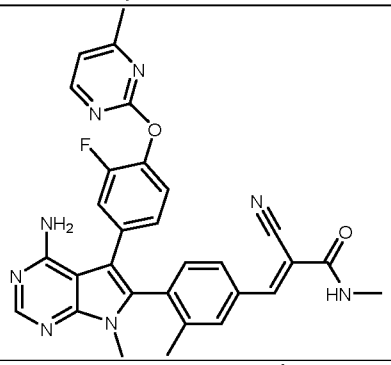
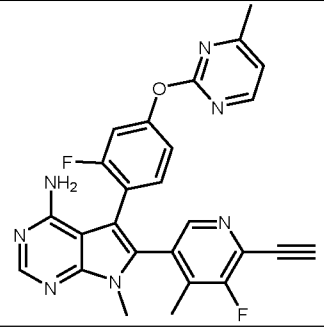
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1277		C	D
1278		C	C
1279		C	C
1280		C	C
1281		D	C

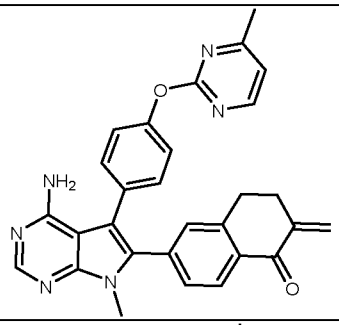
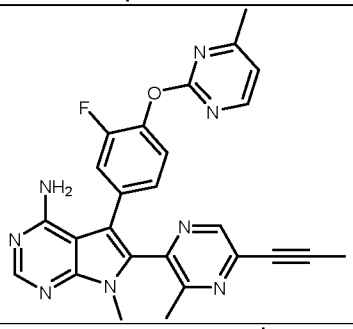
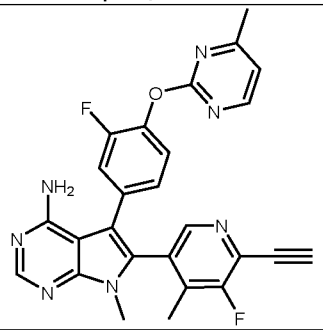
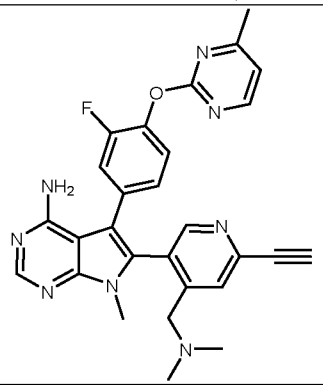
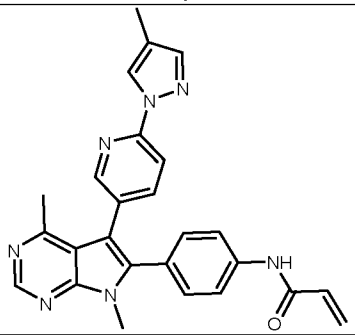
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1282		D	D
1283		D	D
1284		D	D
1285		C	D
1286		C	C

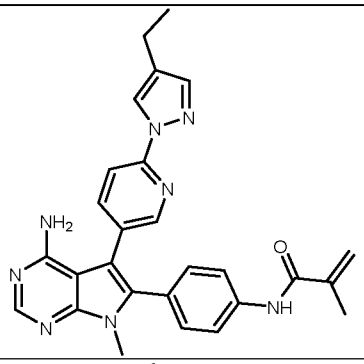
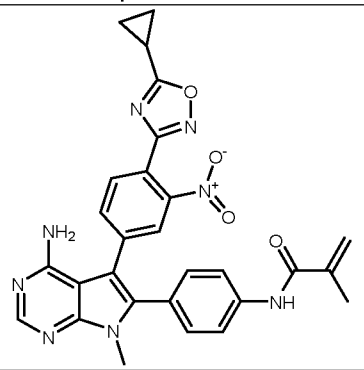
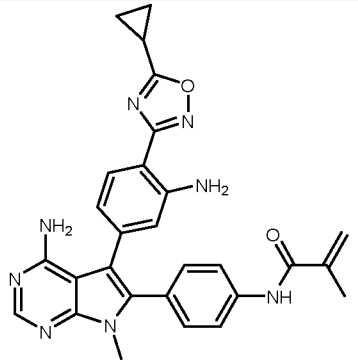
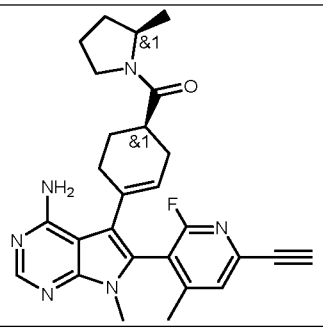
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1287		D	D
1288		D	D
1289		D	D
1290		D	D
1291		D	D
1292		D	D

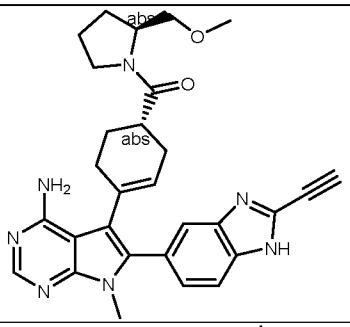
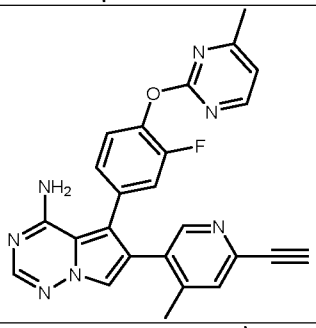
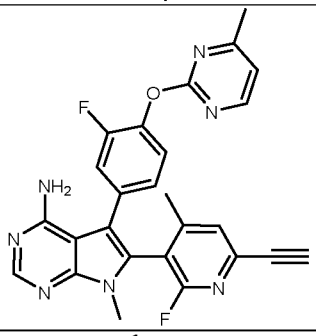
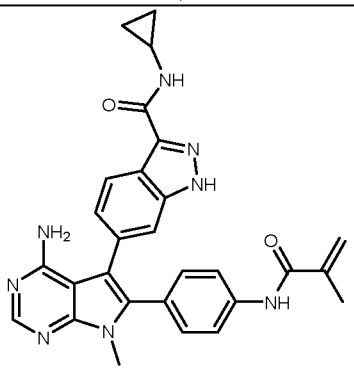
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1293		B	C
1294		C	D
1295		D	D
1296		B	C
1297		C	C
1298		C	D
1299		D	D

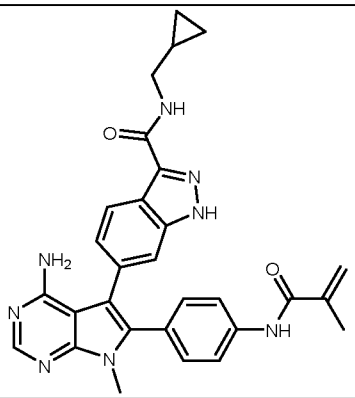
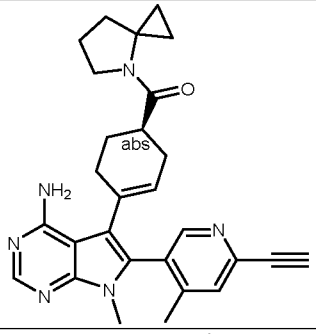
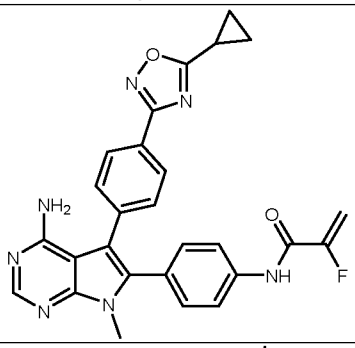
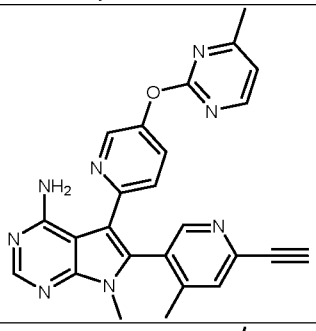
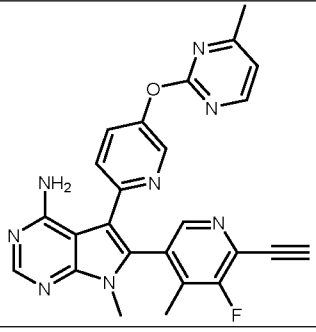
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1300		D	D
1301		D	D
1302		D	D
1303		D	D
1304		C	C
1305		A	A

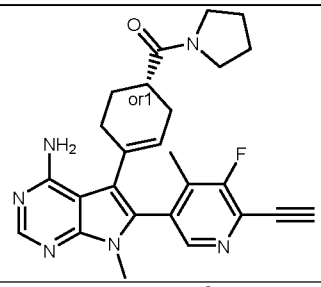
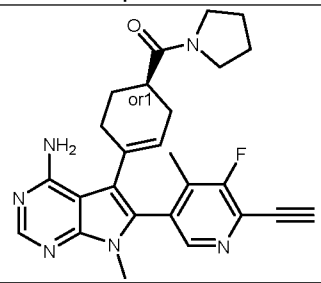
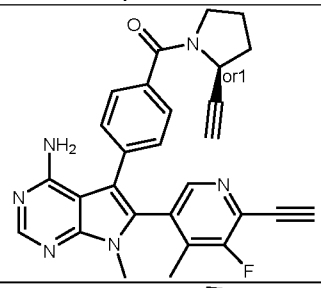
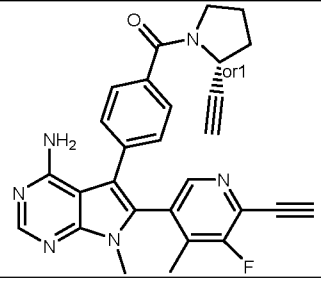
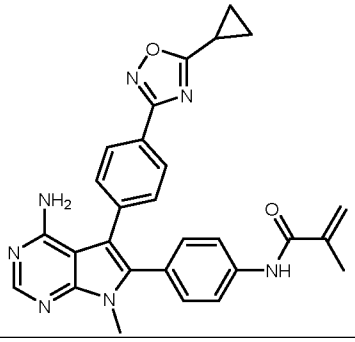
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1306		A	A
1307		A	A
1308		A	A
1309		A	C
1310		A	A

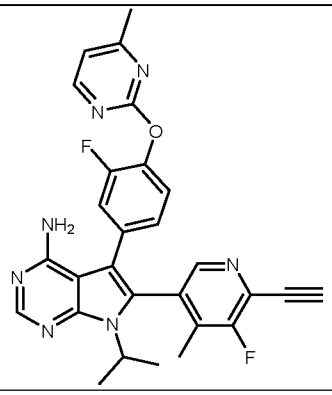
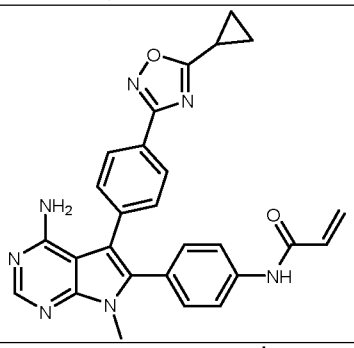
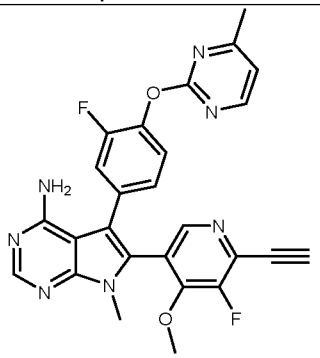
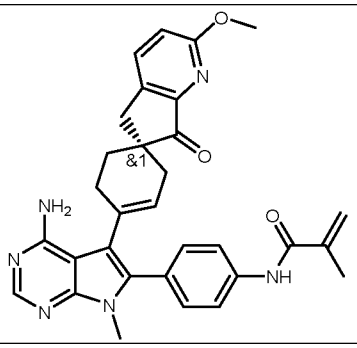
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1311		A	C
1312		C	B
1313		A	A
1314		B	A
1315		B	C

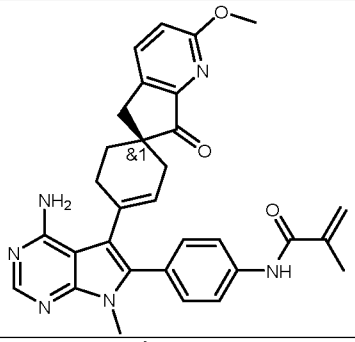
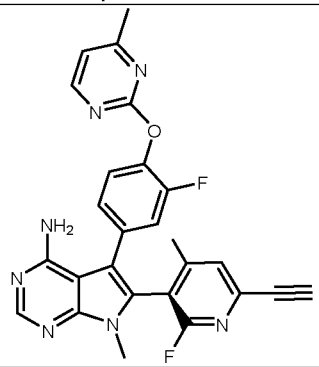
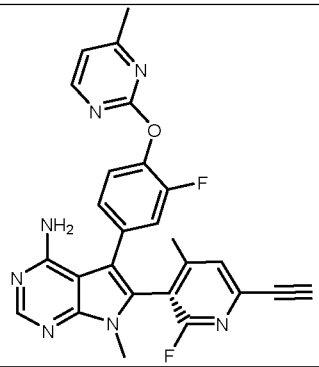
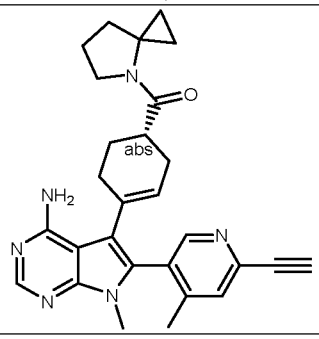
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1316		C	C
1317		D	
1318		D	
1319		A	A

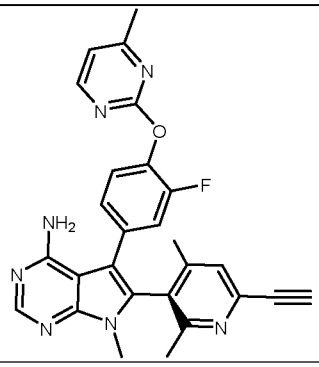
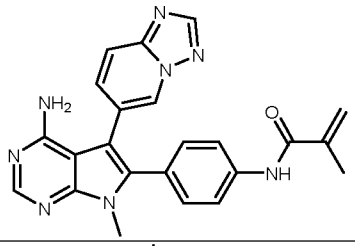
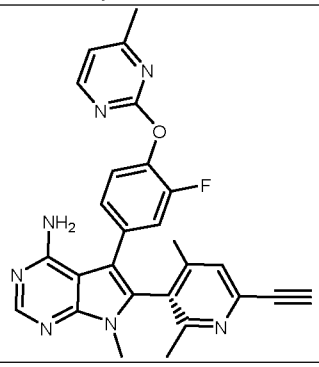
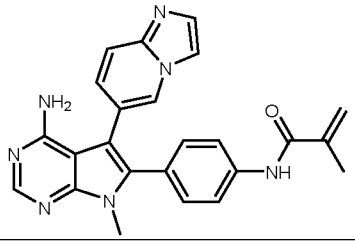
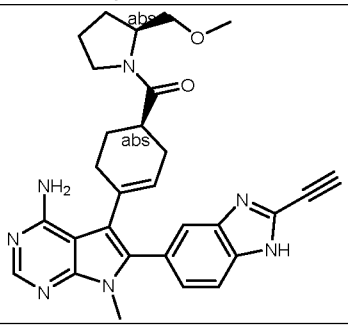
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1320		A	C
1321		A	A
1322		A	A
1323		D	D

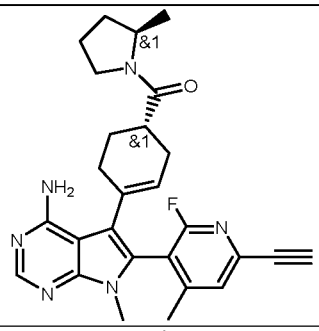
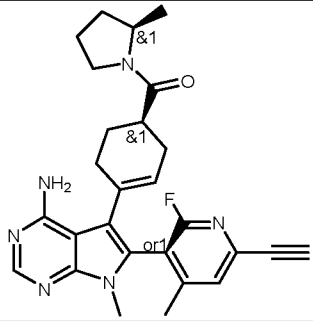
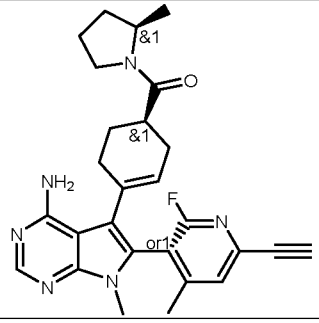
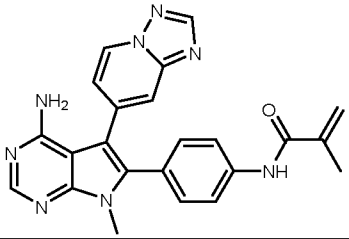
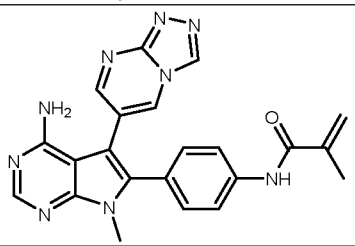
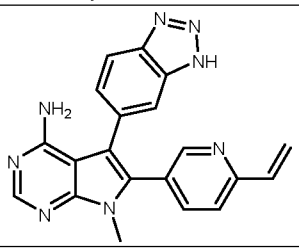
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1324		D	D
1325		C	C
1326		B	
1327		A	A
1328		A	A

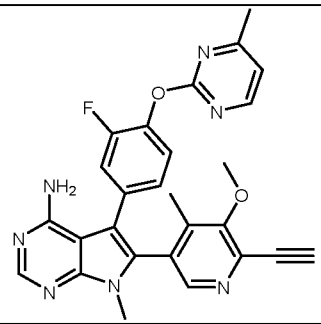
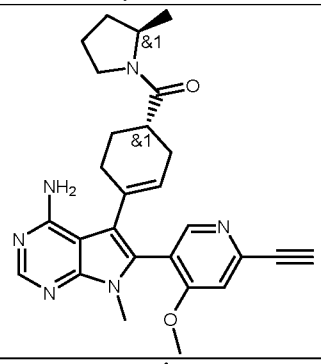
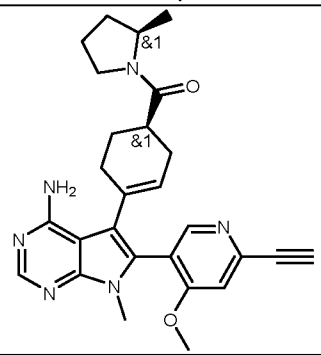
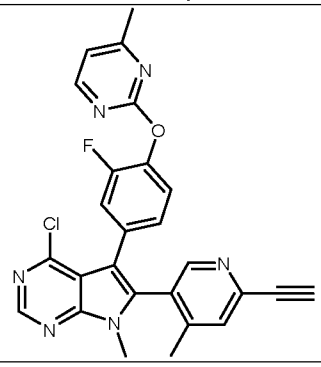
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1329		C	B
1330		A	A
1331		A	A
1332		A	A
1333		C	

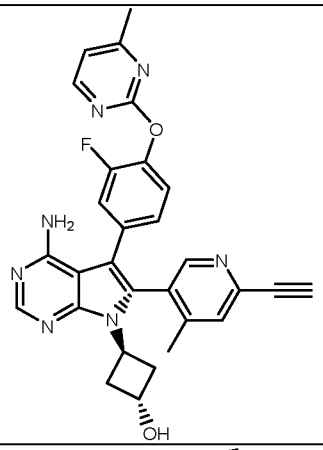
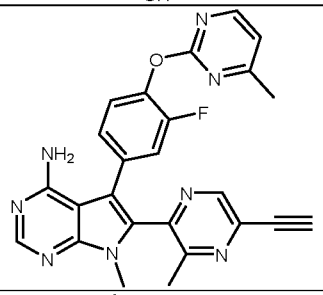
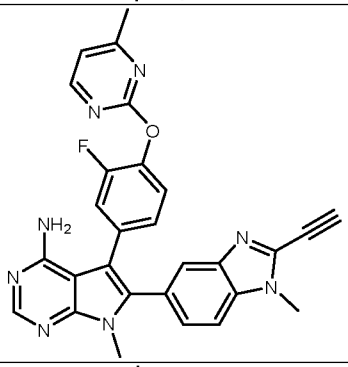
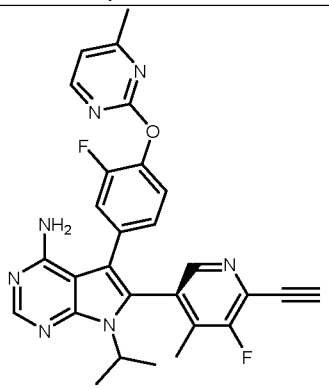
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1334		A	A
1335		A	
1336		A	A
1337		B	A

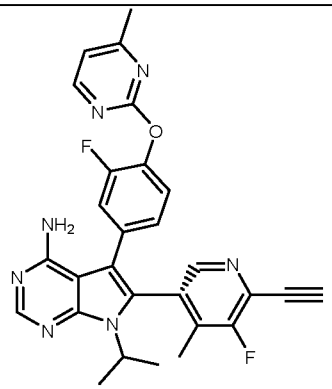
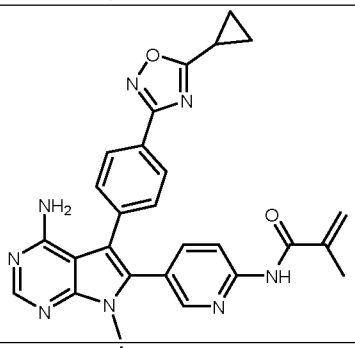
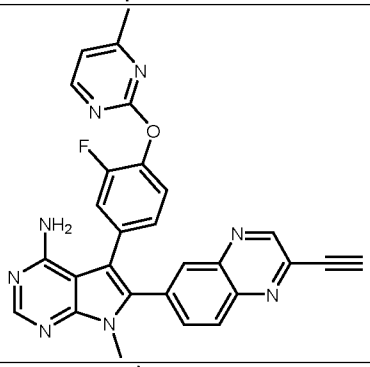
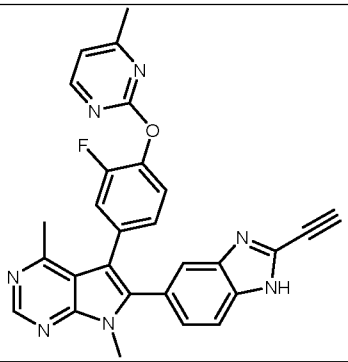
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1338		D	D
1339		A	A
1340		A	A
1341		A	C

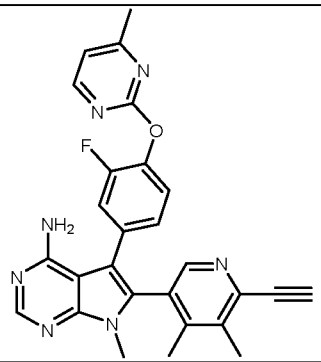
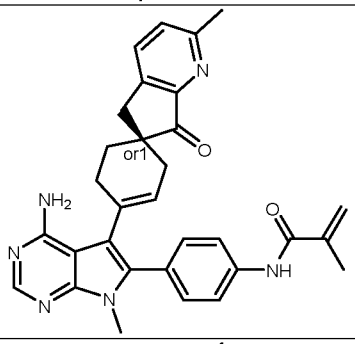
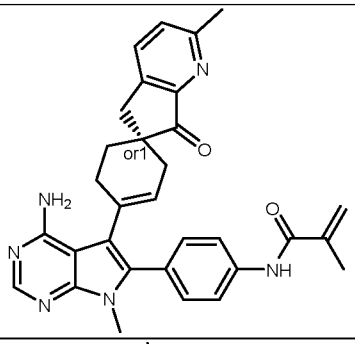
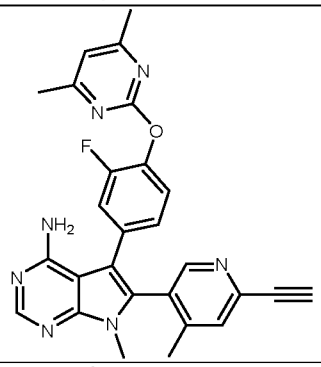
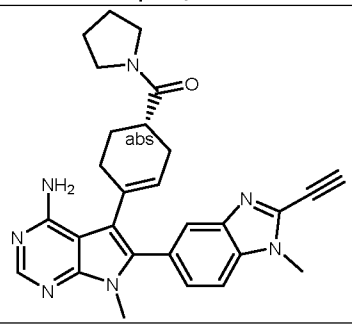
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1342		A	A
1343		D	D
1344		A	A
1345		D	D
1346		A	C

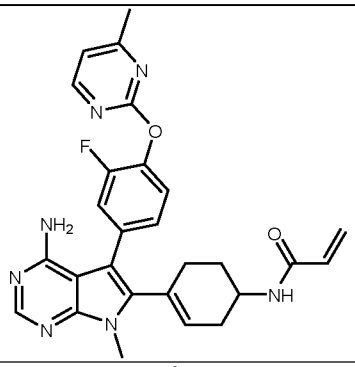
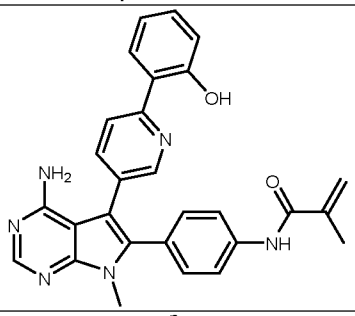
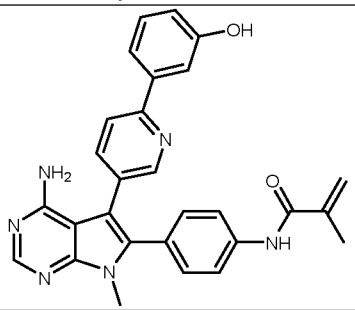
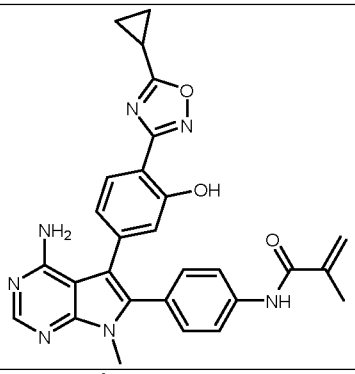
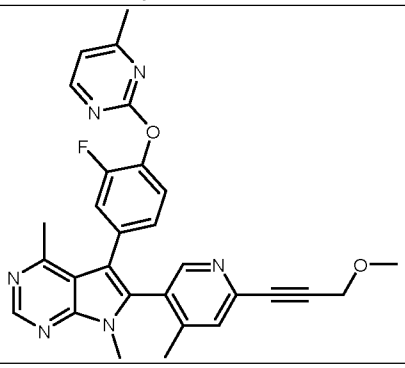
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1347		A	A
1348		B	A
1349		A	A
1350		D	D
1351		D	D
1352		A	A

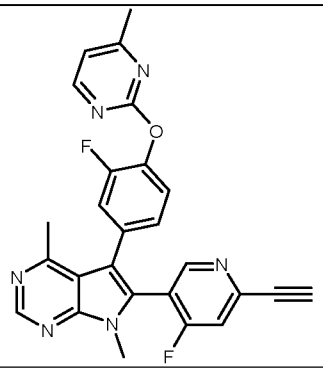
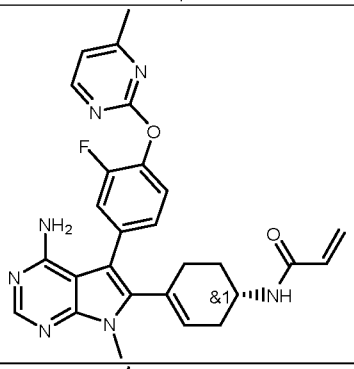
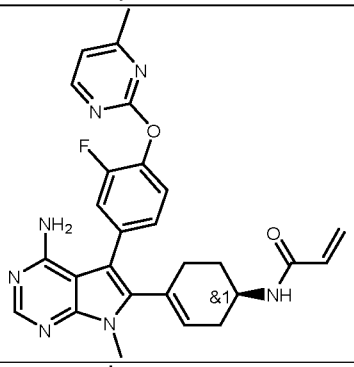
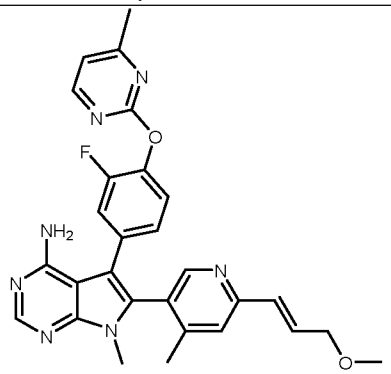
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1353		A	A
1354		A	A
1355		A	A
1356		A	A

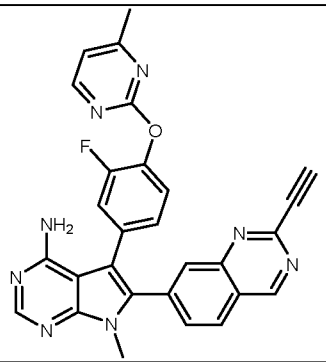
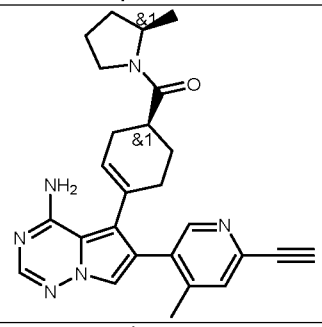
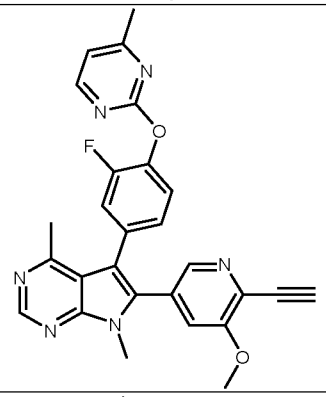
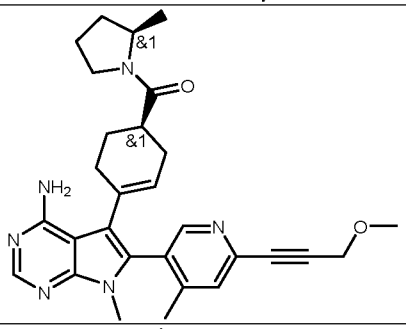
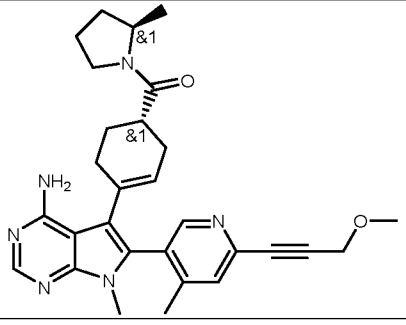
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1357		A	A
1358		A	A
1359		A	A
1360		A	A

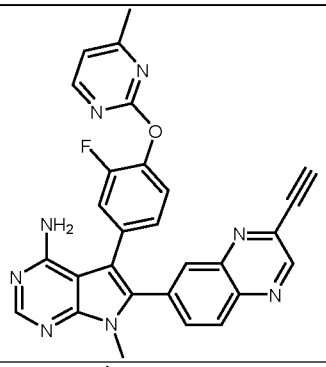
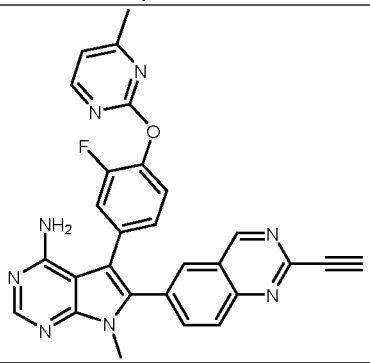
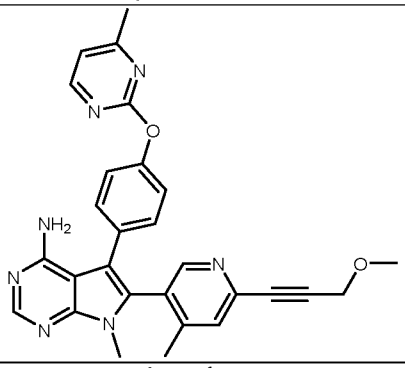
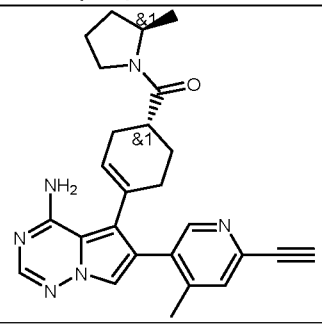
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1361		A	A
1362		B	
1363		A	A
1364		A	A

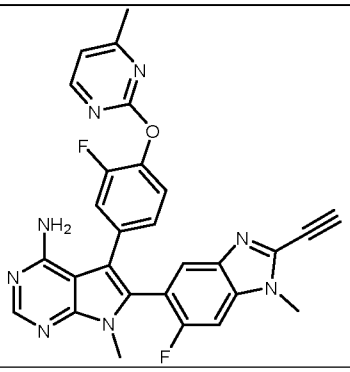
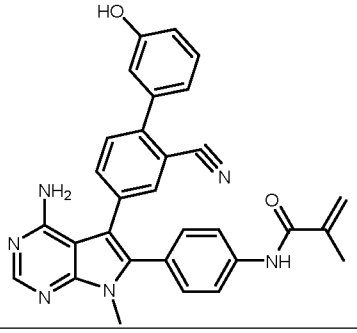
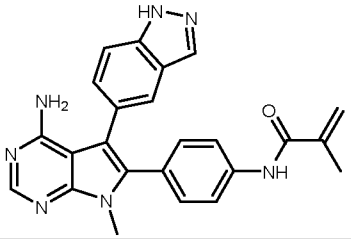
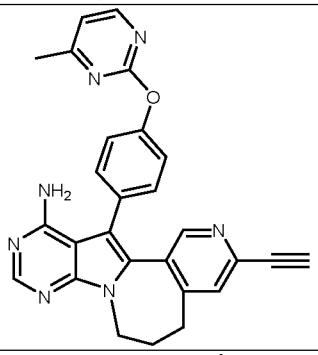
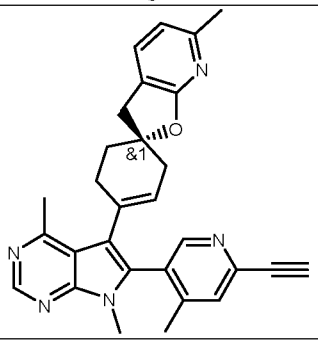
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1365		A	A
1366		D	D
1367		A	A
1368		A	A
1369		A	A

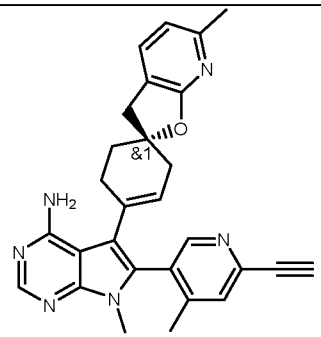
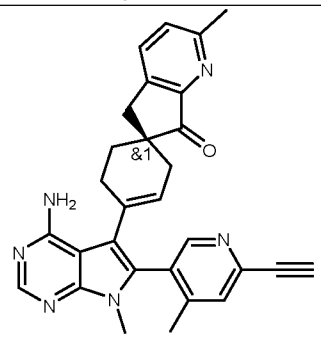
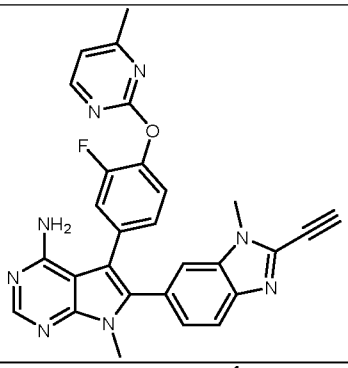
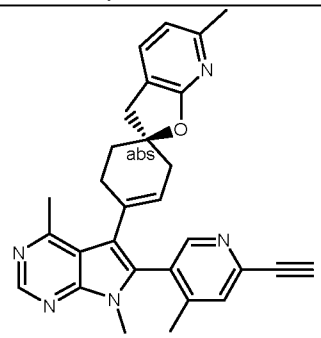
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1370		B	B
1371		D	C
1372		D	D
1373		A	B
1374		C	B

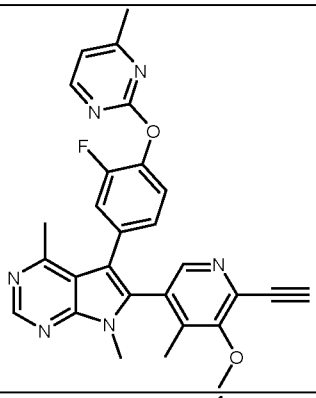
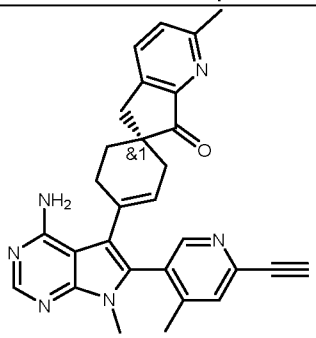
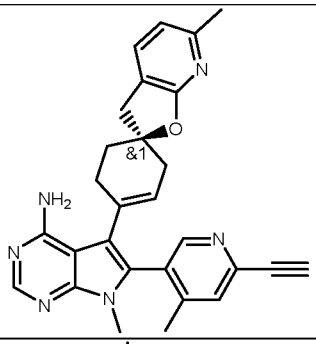
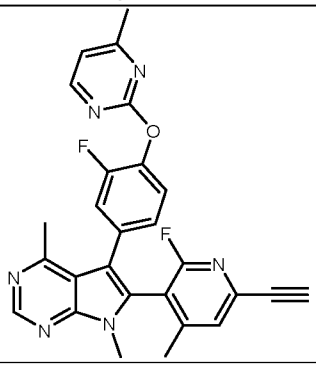
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1375		A	A
1376		C	B
1377		C	C
1378		D	D

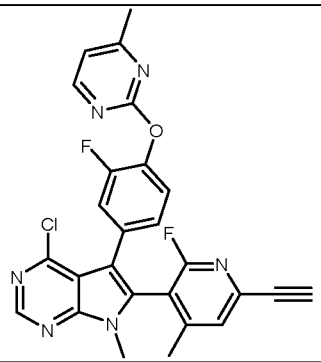
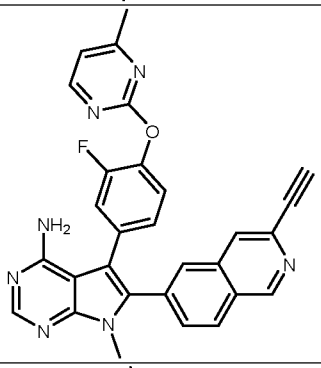
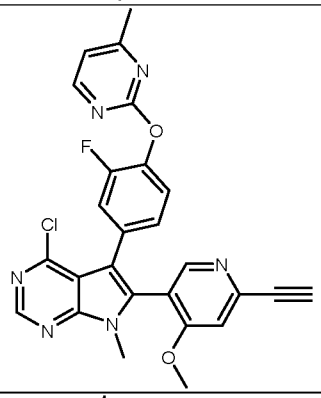
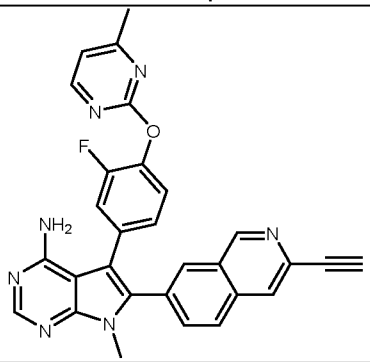
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1379		B	A
1380		C	C
1381		B	A
1382		A	A
1383		C	C

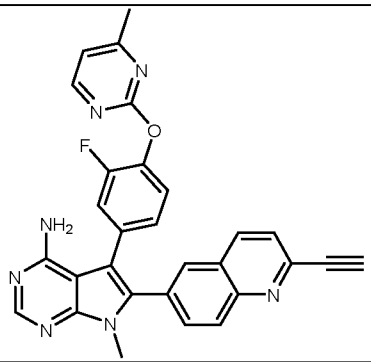
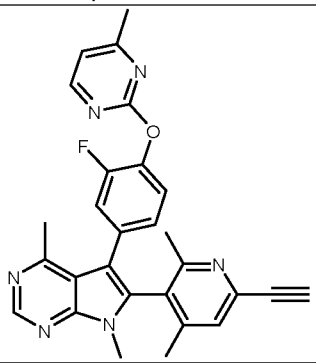
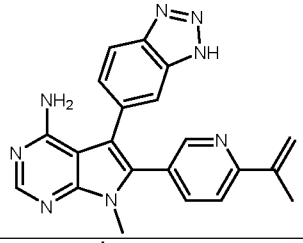
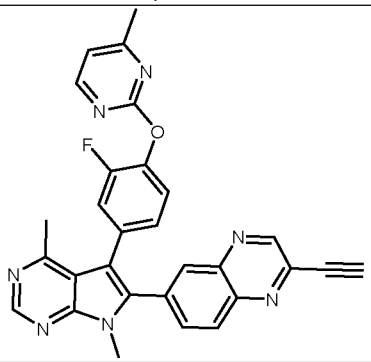
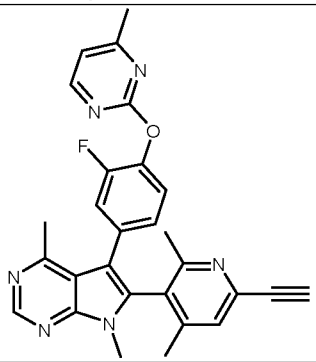
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1384		A	B
1385		A	A
1386		A	A
1387		D	D

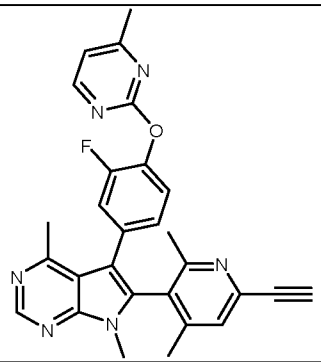
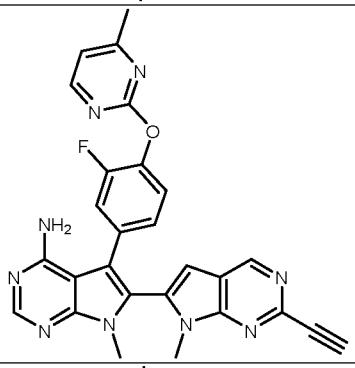
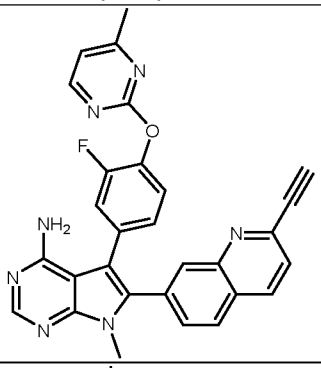
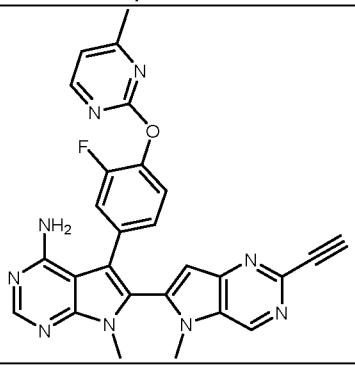
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1388		A	A
1389		D	C
1390		D	D
1391		A	A
1392		D	D

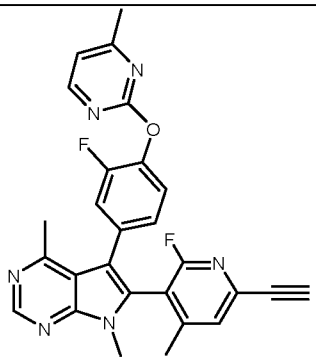
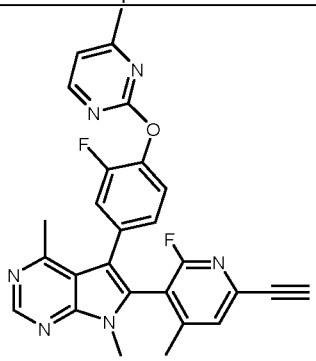
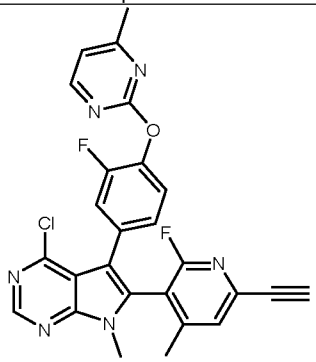
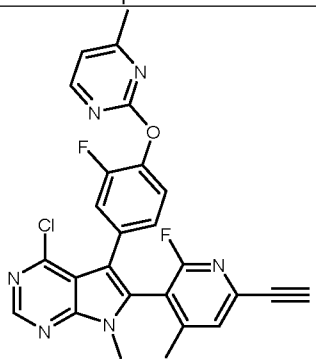
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1393		D	D
1394		B	B
1395		A	A
1396		C	D

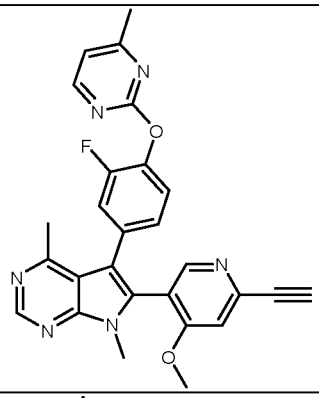
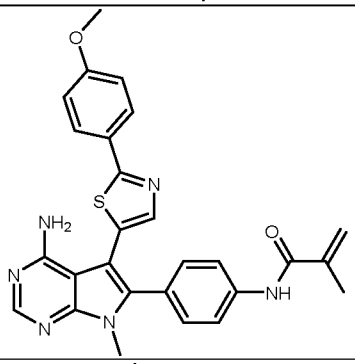
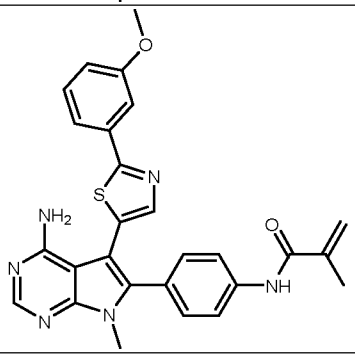
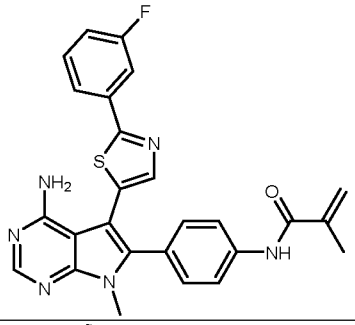
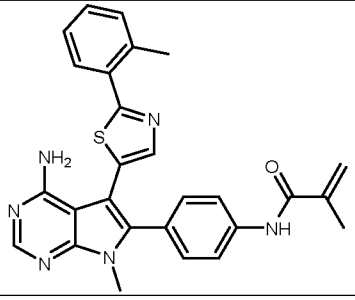
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1397		C	A
1398		A	A
1399		A	B
1400		A	A

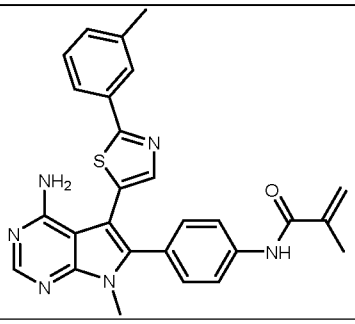
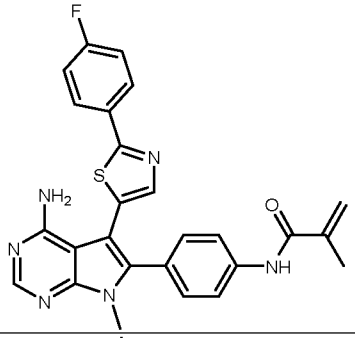
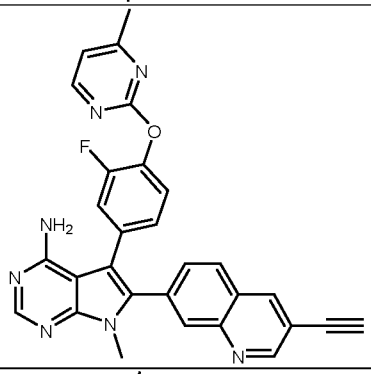
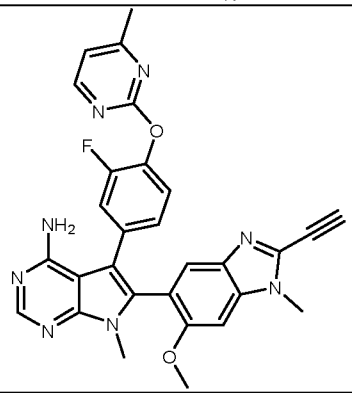
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1401		A	A
1402		D	D
1403		A	A
1404		C	C

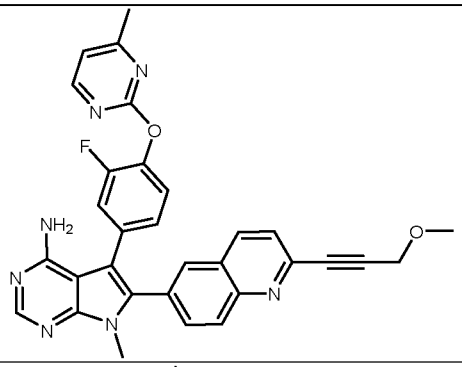
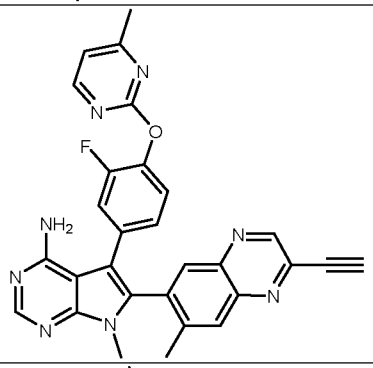
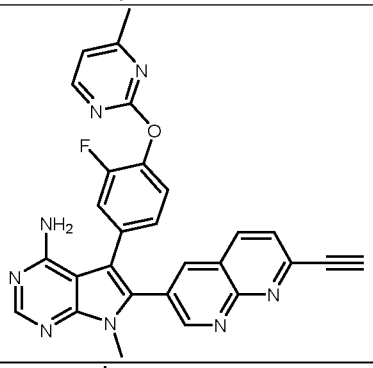
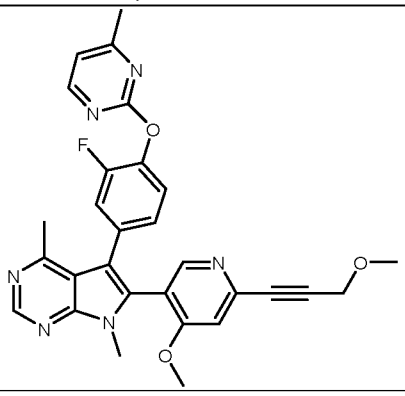
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1405		A	A
1406		A	A
1407		C	C
1408		A	B
1409		A	A

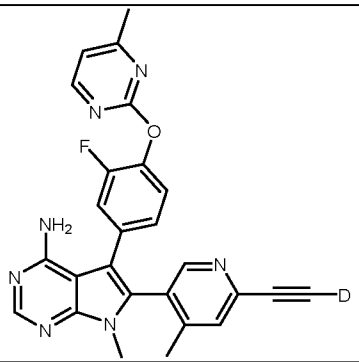
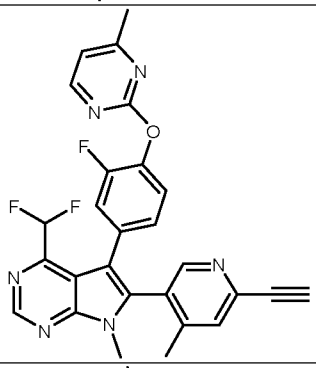
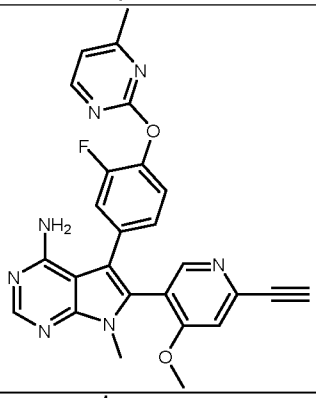
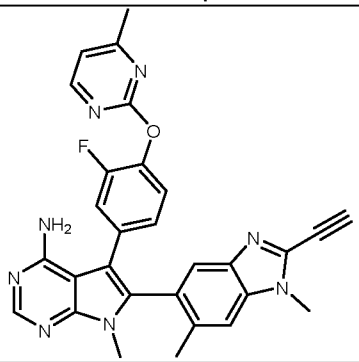
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1410		A	A
1411		A	A
1412		C	C
1413		A	A

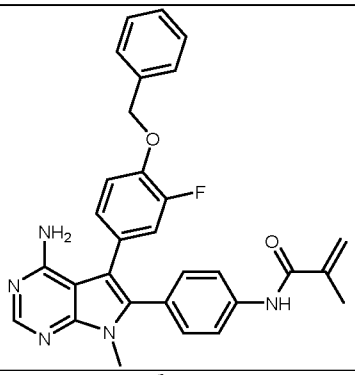
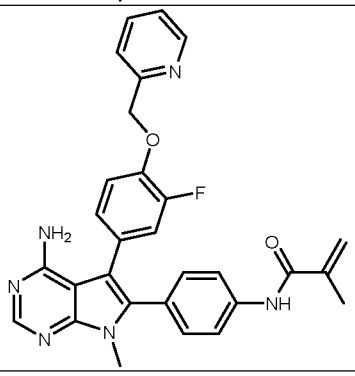
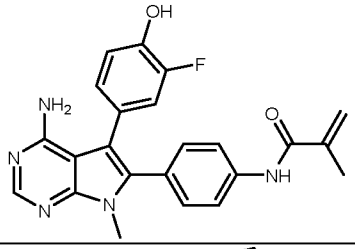
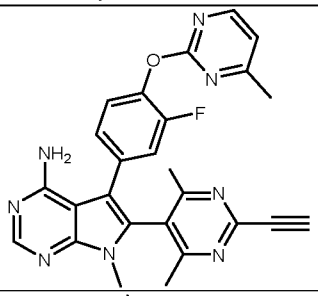
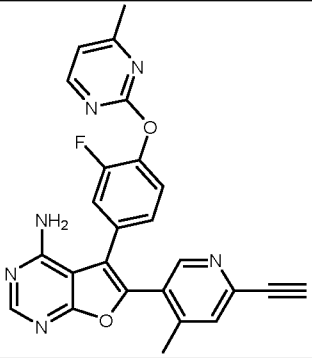
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1414	 Atropisómero 1	A	A
1415	 Atropisómero 2	A	A
1416	 Atropisómero 1	A	B
1417	 Atropisómero 2	A	A

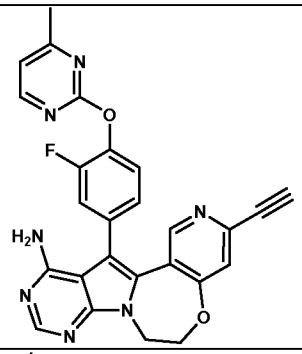
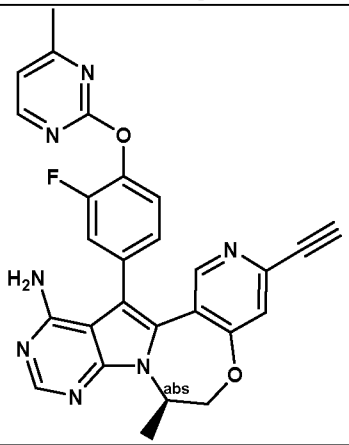
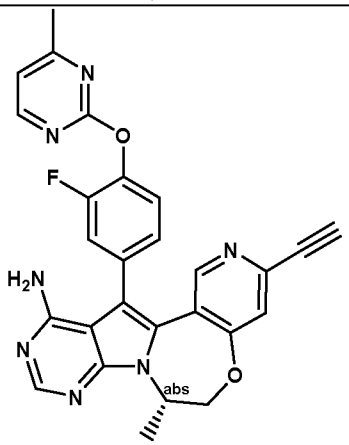
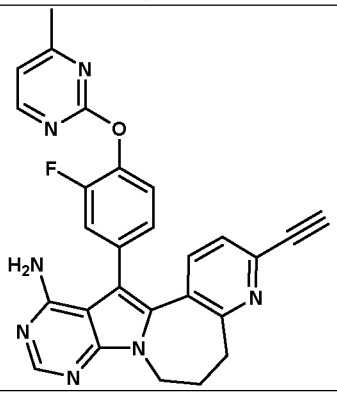
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1418		A	A
1419		A	A
1420		C	C
1421		C	C
1422		C	C

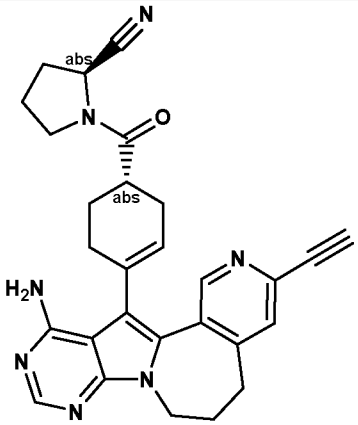
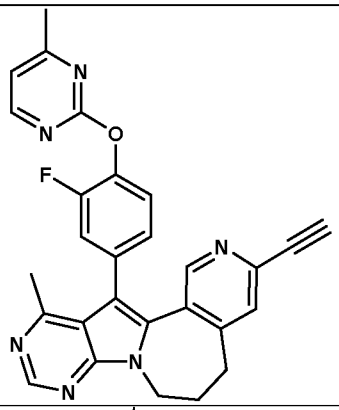
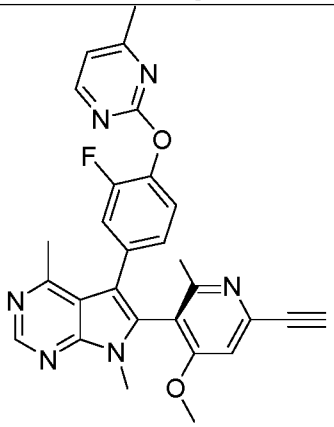
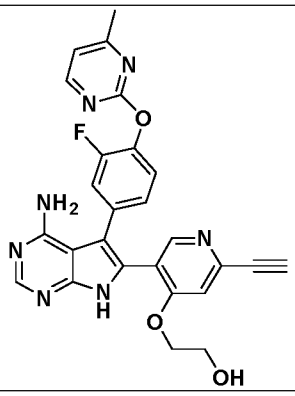
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1423		C	C
1424		B	C
1425		D	D
1426		A	A

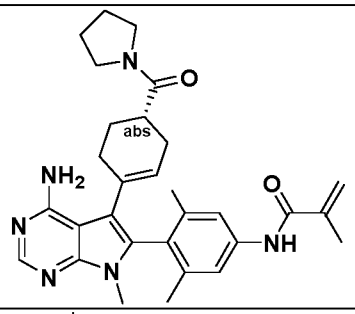
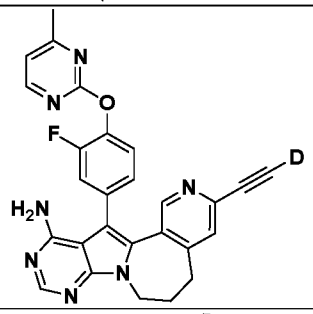
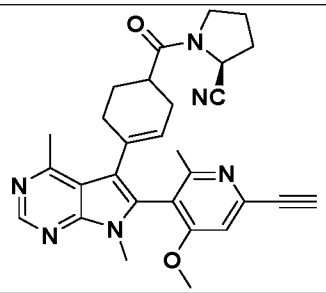
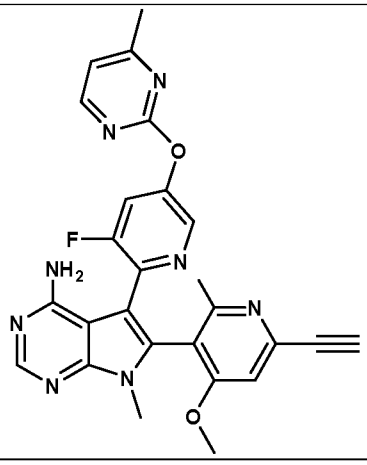
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1427		A	A
1428		A	A
1429		A	A
1430		A	A

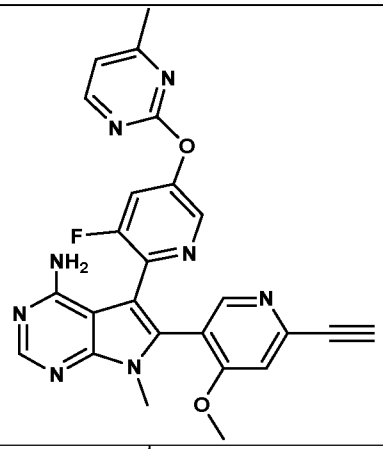
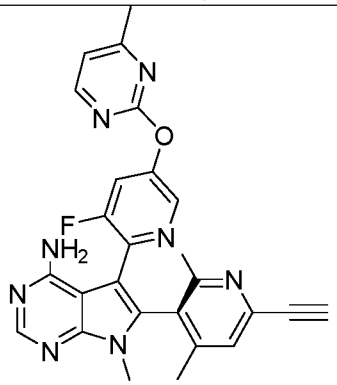
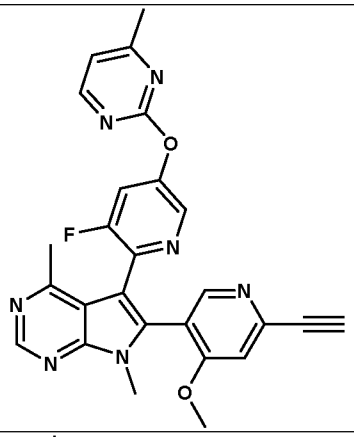
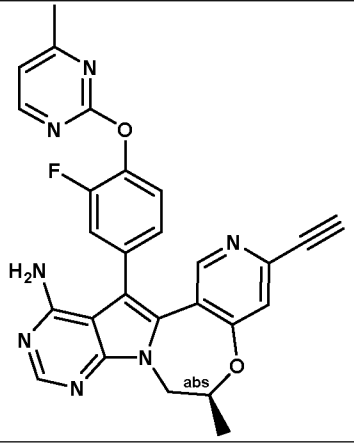
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1431		A	A
1432		D	D
1433		A	A
1434		A	A

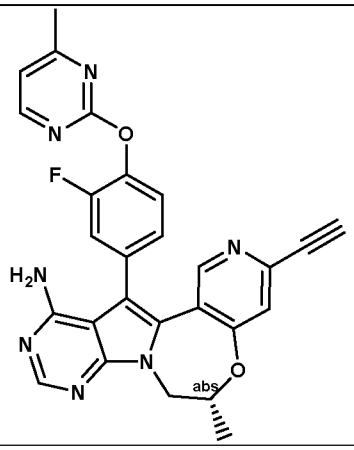
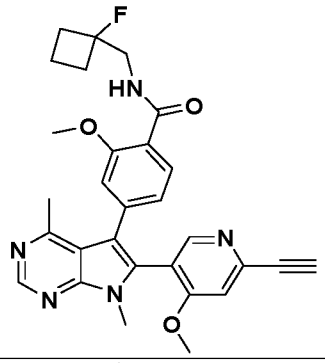
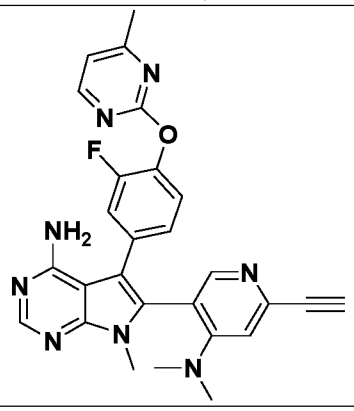
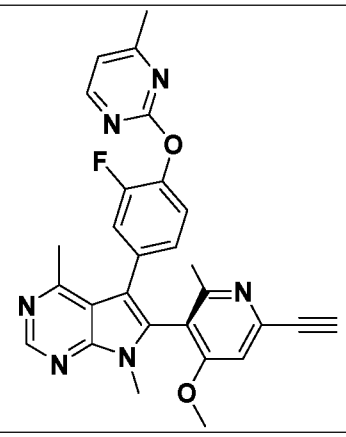
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1435		D	D
1436		D	D
1437		C	D
1438		A	A
1439		A	A

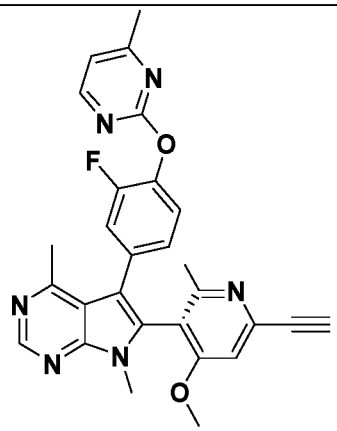
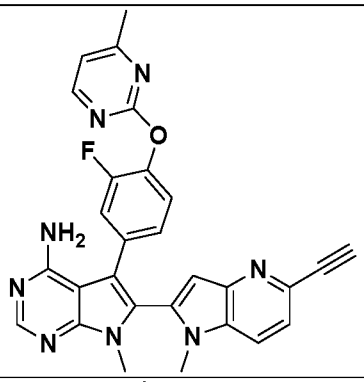
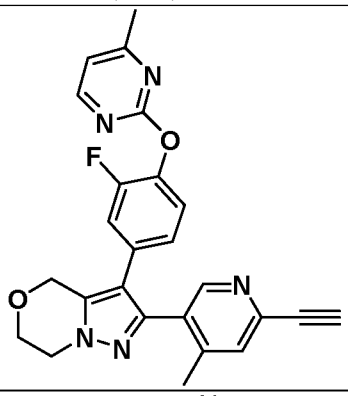
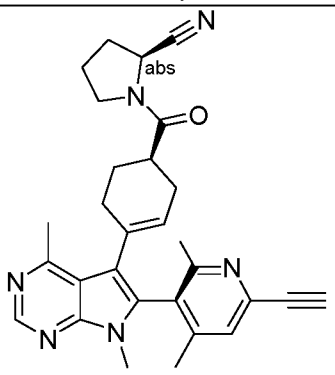
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1440		A	A
1441		C	B
1442		D	C
1443		B	A

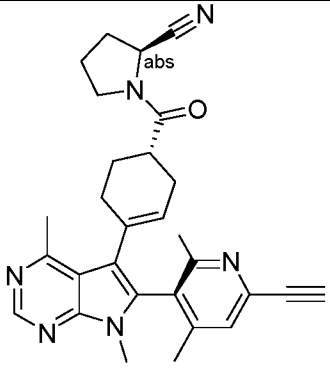
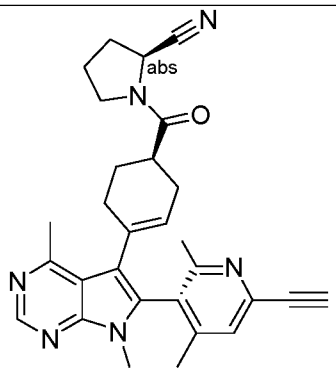
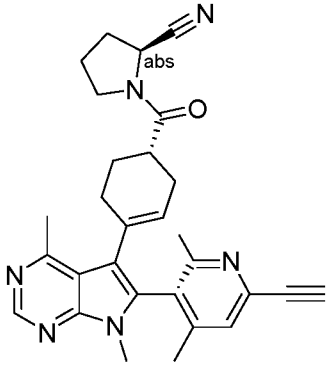
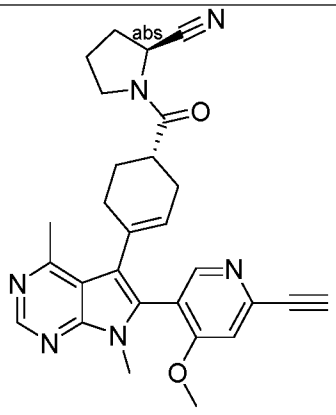
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1444		A	
1445		A	A
1446		A	A
1447		A	A

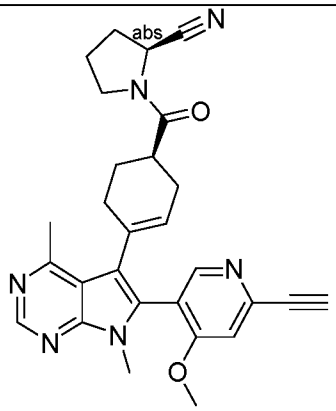
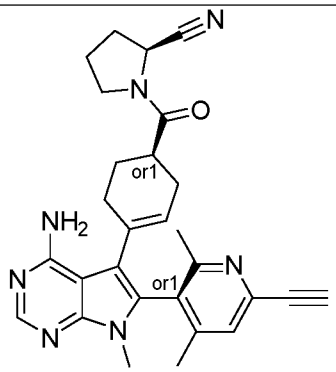
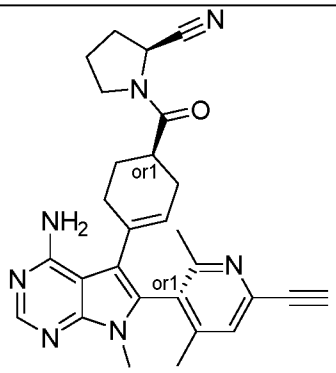
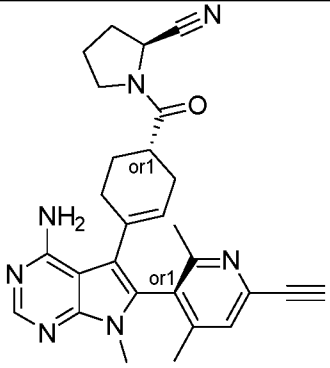
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1448			
1449		A	
1450			
1451		A	

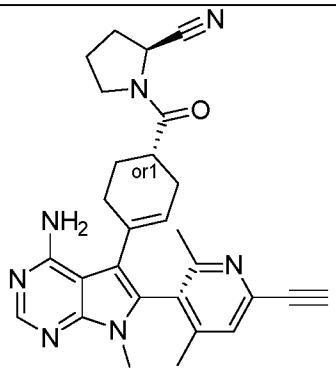
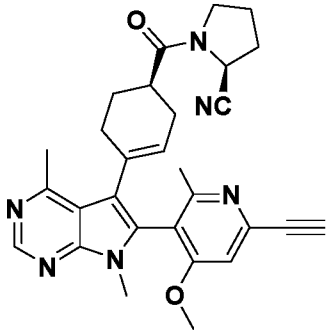
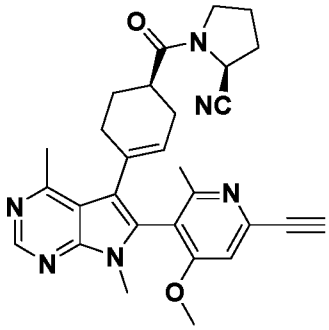
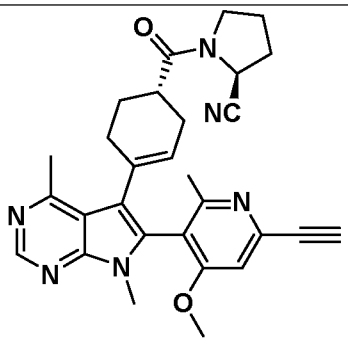
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1452		A	A
1453		A	A
1454		A	A
1455		A	A

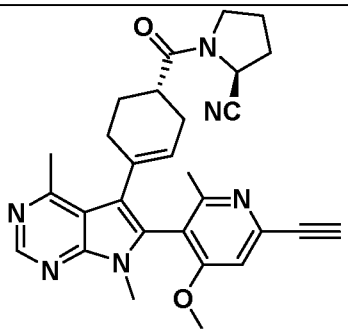
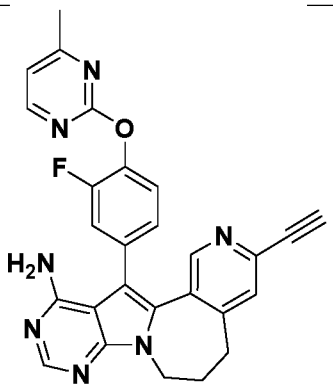
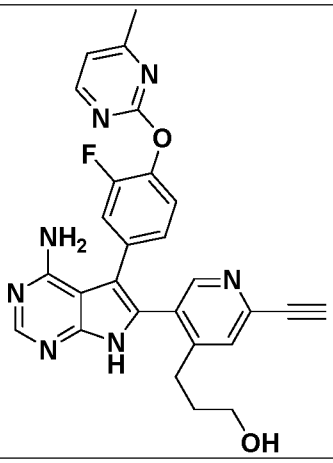
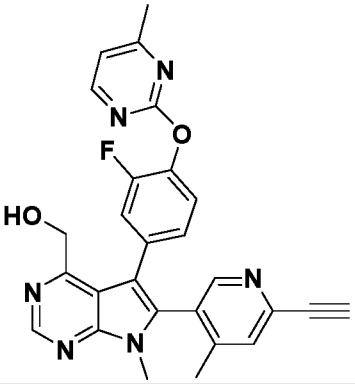
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1456		A	A
1457		B	A
1458		A	A
1459		A	A

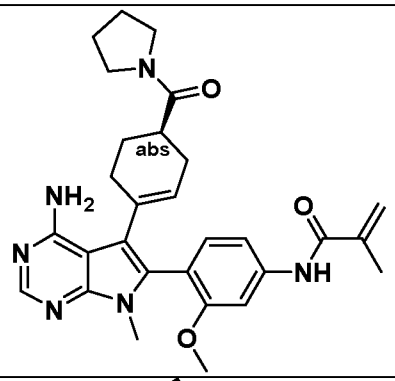
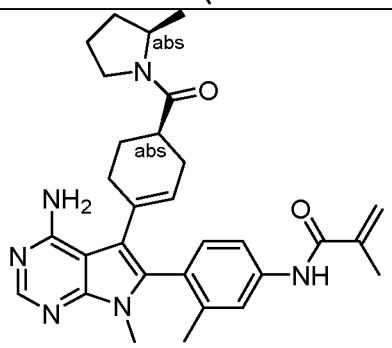
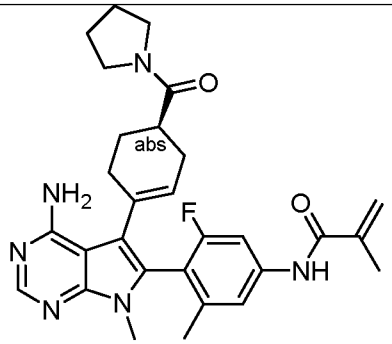
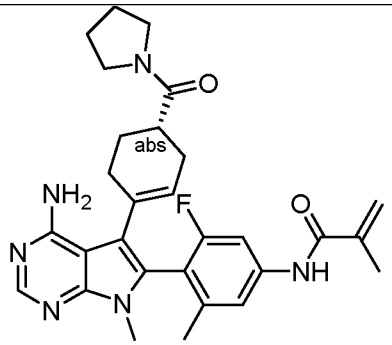
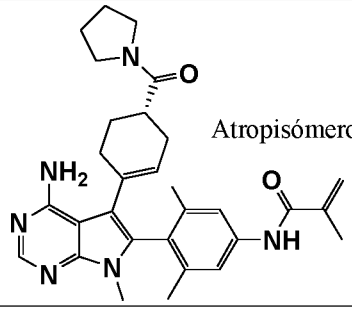
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1460		D	C
1461		C	B
1462		D	D
1463		B	A

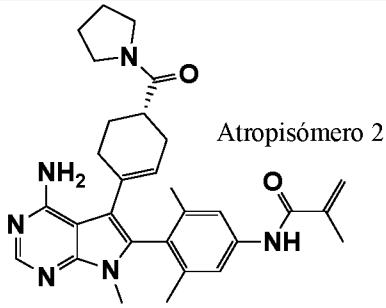
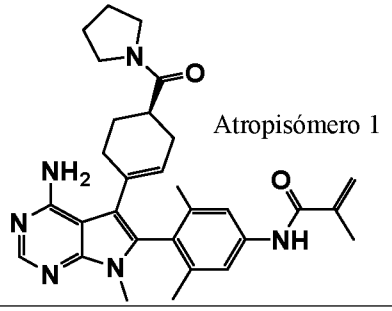
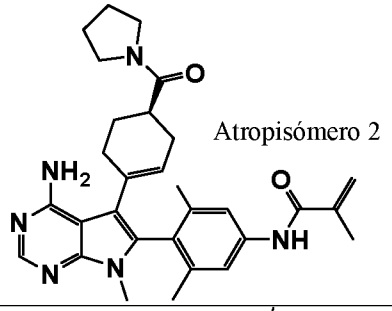
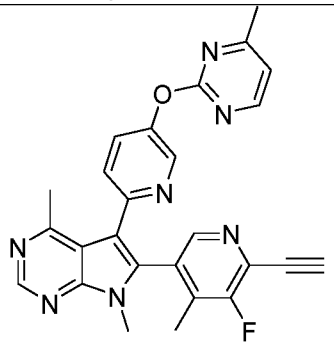
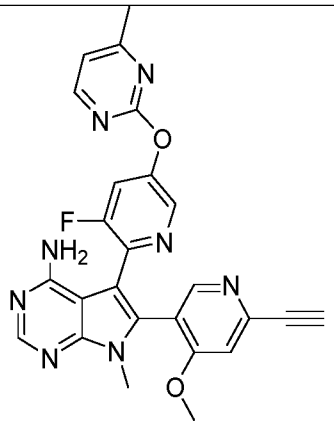
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1464		C	C
1465		A	A
1466		B	B
1467		C	A

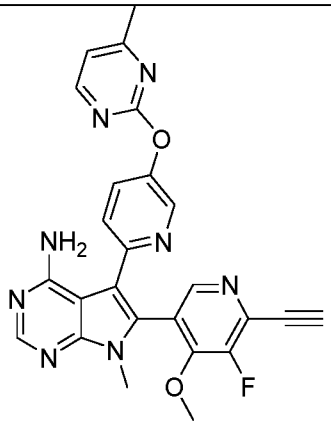
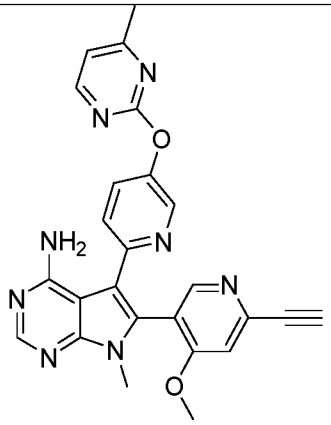
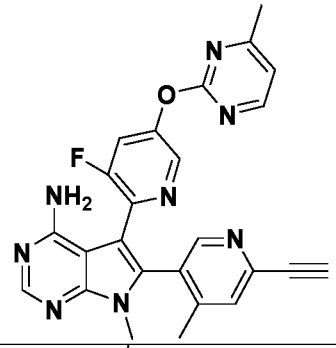
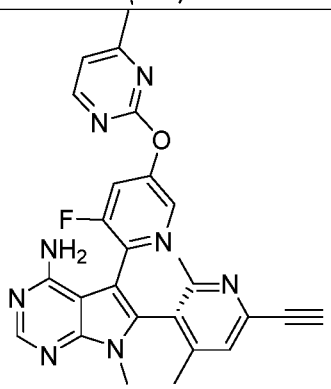
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1468		A	A
1469		A	A
1470		A	A
1471		A	A

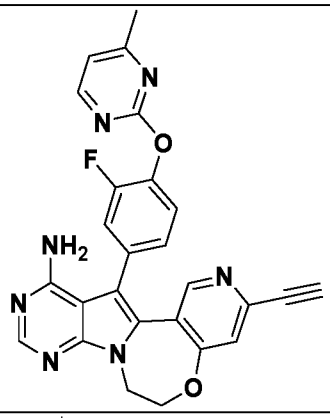
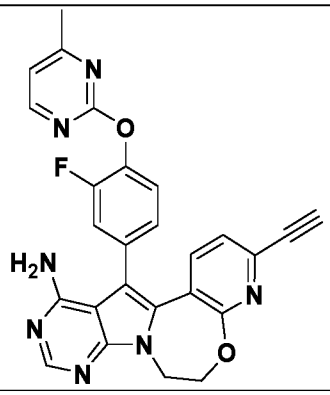
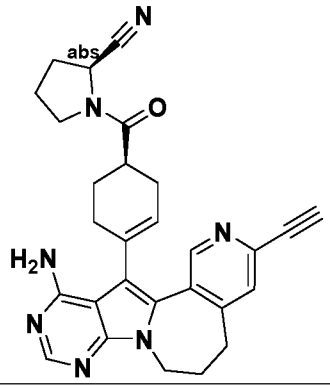
Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1472		A	A
1473	 Atropisómero 1	A	A
1474	 Atropisómero 2	A	A
1475	 Atropisómero 1	D	D

Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1476	 Atropisómero 2	D	C
1477		A	A
1478		C	B
1479		C	A

Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1480		D	C
1481		C	B
1482		A	A
1483		A	A
1484	 Atropisómero 1	D	D

Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1485	 Atropisómero 2	D	D
1486	 Atropisómero 1	D	D
1487	 Atropisómero 2	D	D
1488		C	C
1489		A	A

Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1490		D	D
1491		A	A
1492		A	A
1493		A	A

Ejemplo	Estructura	Caliper Bioquímico de FGFR2 IC50	Células SNU-16 IC50
1494		A	A
1495		A	A
1496		C	

En las estructuras químicas de la tabla 1, precedente, cuando un estereocentro se representa con un enlace punteado o en cuña y marcado como "abs" (o no marcado), el compuesto es esencialmente un isómero único en ese estereocentro (en lugar de una mezcla equimolar), y la estereoquímica absoluta es la indicada en la estructura química. (Véase, por ejemplo, la estructura del ejemplo 146). Cuando un estereocentro se representa con un enlace discontinuo o en cuña y también marcado como "or1", el compuesto es un isómero único en ese estereocentro, pero no se ha determinado la estereoquímica absoluta en ese estereocentro. (Véanse, por ejemplo, las estructuras de los ejemplos 397 y 398). Cuando un estereocentro se representa con un enlace punteado o en cuña y también marcado como "and1" o "&1", el compuesto es una mezcla de dos isómeros en ese estereocentro: la estructura representada y el isómero en el que ese centro estereogénico tiene la configuración opuesta. (Véase, por ejemplo, la estructura del ejemplo 581).

Ciertos compuestos representados en la tabla 1, precedente, existen en solución a temperatura ambiente como atropisómeros no interconvertidos a través de un enlace biarilo. Cuando uno de los átomos de un enlace biarilo está marcado como "or1", esto significa que el compuesto existe en solución a temperatura ambiente como atropisómeros no interconvertidos, y el compuesto es esencialmente un único atropisómero (en lugar de una mezcla equimolar). (Véanse, por ejemplo, las estructuras de los ejemplos 516 y 517).

En algunos casos, la presente invención provee un compuesto en la tabla 1, precedente, en donde el compuesto se

representa como Caliper Bioquímico de FGFR2 - IC_{50} de “A”. En algunos casos, la presente invención provee un compuesto en la tabla 1, precedente, en donde el compuesto se representa como Caliper Bioquímico de FGFR2 - IC_{50} de “A” o “B”. En algunos casos, la presente invención provee un compuesto en la tabla 1, precedente, en donde el compuesto se representa como Caliper Bioquímico de FGFR2 - IC_{50} de “A” o “B” o “C”.

En algunos casos, la presente invención provee un compuesto en la tabla 1, precedente, en donde el compuesto se representa como IC_{50} de Célula SNU-16 de “A”. En algunos casos, la presente invención provee un compuesto en la tabla 1, precedente, en donde el compuesto se representa como IC_{50} de Célula SNU-16 de “A” o “B”. En algunos casos, la presente invención provee un compuesto en la tabla 1, precedente, en donde el compuesto se representa como IC_{50} de Célula SNU-16 de “A” o “B” o “C”.

4. Métodos generales para proporcionar los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse o aislarse en general mediante métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos y mediante métodos los descritos en detalle en los ejemplos de esta memoria.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención provee una composición que comprende un compuesto de la presente invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, y un portador farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de manera mensurable una proteína cinasa FGFR2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de manera mensurable una proteína cinasa FGFR2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de la presente invención está formulada para la administración a un paciente que necesita esa composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención está formulada para la administración por vía oral a un paciente.

Los términos “sujeto” y “paciente” tal como se usan en la presente, hacen referencia a un animal (es decir, un miembro del reino animal), preferiblemente un mamífero, y más aún un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es una persona, ratón, rata, gato, mono, perro, caballo o cerdo. En algunas realizaciones, el sujeto es una persona. En algunas realizaciones, el sujeto es un ratón, rata, gato, mono, perro, caballo o cerdo.

El término “portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias amortiguador como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilén glicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietilén-polioxipropilileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” hace referencia a cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

De acuerdo con la presente, la expresión “metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo” significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de una proteína cinasa FGFR2, o un mutante de la misma.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término “parenteral” tal como se usa en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser

una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

A tal efecto, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como la carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse a los fines de la formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluidas, entre otras, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas de uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también se suelen agregar. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y, por lo tanto, se derrita en el recto o la vagina para liberar el medicamento. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilén glicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar mediante una formulación de supositorio rectal (ver lo anterior) o mediante una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres de cetilo, cera, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservador como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención están formuladas para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para

producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente tratado, el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe tales composiciones.

También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para un paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto en particular en la composición.

La dosis precisa que se empleará en las composiciones también dependerá de la vía de administración y debe decidirse de acuerdo con el criterio del profesional y las circunstancias de cada sujeto. En realizaciones específicas de la divulgación, los intervalos de dosis adecuados para la administración oral de los compuestos de la divulgación oscilan en general entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 1000 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral oscila entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 800 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral oscila entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 500 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral oscila entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 250 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral oscila entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 100 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral oscila entre aproximadamente 5 mg/día y aproximadamente 50 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 5 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 10 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 20 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 30 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 40 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 50 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 60 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 70 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis oral es de aproximadamente 100 mg/día. Se reconocerá que cualquiera de las dosis enumeradas en la presente puede constituir un intervalo de dosificación superior o inferior y puede combinarse con cualquier otra dosificación para constituir un intervalo de dosificación que comprenda un límite superior e inferior.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables contienen un compuesto provisto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una concentración que oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 90 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 80 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 70 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 60 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 40 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0 % en peso, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 % en peso, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5 % en peso, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 % en peso, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 % en peso. La composición puede formularse como una solución, suspensión, pomada o cápsula, y similares. La composición farmacéutica puede prepararse como una solución acuosa y puede contener componentes adicionales, tales como conservadores, amortiguadores, agentes de tonicidad, antioxidantes, estabilizadores, ingredientes modificadores de la viscosidad y similares.

Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, excipientes, rellenos, lubricantes y vehículos. En algunas realizaciones, el portador es un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo. En algunas realizaciones, el portador es un diluyente, adyuvante o excipiente. En algunas realizaciones, el portador es un diluyente o adyuvante. En algunas realizaciones, el portador es un excipiente.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, agua o solución salina, polímeros tales como polietilén glicol, carbohidratos y derivados de los mismos, aceites, ácidos grasos o alcoholes. Los ejemplos no limitativos de aceites como portadores farmacéuticos incluyen aceites derivados del petróleo, animales, vegetales o sintéticos, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos también pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Otros ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados están descritos en *por ejemplo*, Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. (Allen, Loyd V., Jr ed., Pharmaceutical Press (2012)); Modern Pharmaceutics, 5th Ed. (Alexander T. Florence, Juergen Siepmann, CRC Press (2009)); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Ed. (Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J.; Cook, Walter G.; Fenton, Marian E. eds., Pharmaceutical Press (2012)).

Los portadores farmacéuticamente aceptables empleados en la presente pueden seleccionarse de diversos materiales orgánicos o inorgánicos que se usan como materiales para formulaciones farmacéuticas y que se incorporan como agentes analgésicos, amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, diluyentes, emulsionantes, excipientes, extendedores, deslizantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, vehículos y

agentes que aumentan la viscosidad. También se pueden agregar aditivos farmacéuticos, como antioxidantes, aromáticos, colorantes, agentes para mejorar el sabor, conservadores y edulcorantes. Los ejemplos de portadores farmacéuticos aceptables incluyen carboximetilcelulosa, celulosa cristalina, glicerina, goma arábiga, lactosa, estearato de magnesio, metilcelulosa, polvos, solución salina, alginato de sodio, sacarosa, almidón, talco y agua, entre otros. En algunas realizaciones, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una dependencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

Los tensioactivos tales como, por ejemplo, detergentes, también son adecuados para usar en las formulaciones. Los ejemplos específicos de tensioactivos incluyen polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilén glicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; sulfatos de alquilo, en particular lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados del aceite de coco, tensioactivos catiónicos, como las sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en donde los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y- es un anión de un ácido fuerte, como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse, sales de aminas de fórmula $N^+R'R''R'''$, en donde los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, en particular Polisorbato 80, o alquiléteres polioxietilenados; estearato de polietilén glicol, derivados polioxietilénicos de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno, tensioactivos anfóteros, tales como compuestos lauril sustituidos de betaína.

Los vehículos farmacéuticos adecuados también pueden incluir excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, polietilenglicol 300, agua, etanol, polisorbato 20, y similares. Las composiciones de la presente, si se desea, también pueden contener agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores del pH.

Las formulaciones de tabletas y cápsulas pueden contener además uno o más adyuvantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, excipientes, rellenos o lubricantes, cada uno de los cuales es conocido en la técnica. Los ejemplos de tales materiales incluyen carbohidratos tales como lactosa o sacarosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón de maíz, manitol, xilitol, celulosa o derivados de los mismos, celulosa microcristalina, gelatina, estearatos, dióxido de silicio, talco, almidón glicolato de sodio, acacia, agentes saborizantes, conservadores, agentes amortiguadores, desintegrantes y colorantes. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservadores, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al paladar.

Usos de los Compuestos y Composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y las composiciones descritos en la presente son generalmente útiles para la inhibición de una cinasa o un mutante de la misma. En algunas realizaciones, la cinasa inhibida por los compuestos y composiciones descritos en la presente es un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). En algunas realizaciones, la cinasa inhibida por los compuestos y composiciones descritos en la presente es una o más de FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4. En algunas realizaciones, la cinasa inhibida por los compuestos y composiciones descritos en la presente es FGFR2.

Los compuestos o composiciones de la divulgación pueden resultar de utilidad en aplicaciones que se benefician de la inhibición de las enzimas FGFR2. Por ejemplo, los inhibidores de FGFR2 de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas en general.

Se ha detectado la activación de fusiones del gen FGFR2 en numerosos tipos de cáncer, incluidos colangiocarcinoma intrahepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de pulmón de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer gástrico y cáncer de ovario (I. S. Babina and N.C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17: 318-332; Y-M Wu, *et al.* Cancer Discov. 3: 636-647; y las referencias allí citadas).

La amplificación de FGFR2 se ha descrito en el cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo y cáncer rectal (I. S. Babina and N.C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17: 318-332; M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16: 105-122; y las referencias allí citadas).

La activación de mutaciones de FGFR2 se han detectado en el carcinoma endometrial, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, cáncer gástrico, cáncer de mama y cánceres uroteliales.

Las mutaciones más comunes incluyen aquellas en el dominio de la cinasa intracelular (por ejemplo, N549K y K659N/M) y aquellas en el dominio extracelular (S252W y P253R). Las mutaciones de resistencia que se producen en FGFR2 a partir del tratamiento con inhibidores de pan-FGFR1-3 también pueden dirigirse con inhibidores de FGFR2. Se incluyen V564F, E565A, N549K/H/T, y L617V. (I. S. Babina and N.C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17: 318-332; M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16: 105-122; R. Porta, *et al.* Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017, 113: 256-267; y las referencias allí citadas).

La inhibición de FGFR2 también tiene actividad antitumoral en tumores con mayor expresión de ligandos de FGFR2 (FGFs1-4, 7, 8, 10, 21-23) (N. Turner and R. Grose, Nat. Rev. Cancer 2010, 10: 116-129; y las referencias allí citadas).

La inhibición de FGFR2 también tiene actividad antitumoral en tumores con amplificación o sobreexpresión de la proteína adaptadora de FGFR FRS2. (I. S. Babina and N.C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17: 318-332; y las referencias allí citadas).

La inhibición selectiva de FGFR2 generalmente puede ser efectiva en indicaciones donde los inhibidores de pan-FGFR1-3 son efectivos. Tales indicaciones están descritas en I. S. Babina and N.C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17: 318-332; M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16: 105-122; R. Porta, *et al.* Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017, 113: 256-267; y las referencias allí citadas.

La activación de las mutaciones en FGFR2 también han sido detectadas en síndromes craneosinostóticos que incluyen Crouzon, Apert, Pfeiffer, Antley-Bixler, Beare-Stevenson cutis gyrate, Jackson-Weiss, Displasia Ósea, y síndromes tipo Seathre-Chotzen-like que resultan en la fusión prematura de las suturas craneales. (S.C. Azoury, *et al.* Int. J. Biol. Sci. 2017, 13: 1479-1488; y las referencias allí citadas). La inhibición de FGFR2 también es efectiva en tales síndromes craneosinostóticos.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de una cinasa FGFR, por ejemplo, FGFR2, o un mutante de la misma, puede analizarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las consecuencias funcionales posteriores, o la actividad ATPasa del FGFR2 activado, o un mutante del mismo. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse al FGFR2. La unión del inhibidor puede medirse marcando radioactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/FGFR2 y determinando la cantidad de unión de radiomarcador. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar ejecutando un experimento de competición donde se incuban nuevos inhibidores con FGFR2 unido a radioligandos conocidos. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* representativos útiles para analizar un inhibidor de FGFR2 incluyen los descritos y divulgados en las publicaciones científicas y patentes listadas en la presente. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de FGFR2, o un mutante del mismo, se exponen en los ejemplos a continuación.

Tratamiento de Trastornos

Los compuestos provistos son inhibidores de FGFR2 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de FGFR2 o mutantes de los mismos. Así, en ciertas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2 en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes, a un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2 en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita.

De acuerdo con la presente, el término trastornos, enfermedades y/o afecciones “mediadas por FGFR2” hace referencia a cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que FGFR2 o un mutante del mismo desempeña un papel. En consecuencia, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que FGFR2, o un mutante del mismo, se sabe que juega un papel. Tales trastornos mediados por FGFR2 incluyen entre otros trastornos proliferativos (por ejemplo, cáncer) y síndromes craneosinostóticos.

En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar uno o más trastornos, en donde los trastornos son seleccionados entre trastornos proliferativos y síndromes craneosinostóticos, ese método comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar uno o más trastornos, en donde los trastornos son seleccionados entre trastornos proliferativos y síndromes craneosinostóticos, ese método comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno en un sujeto, ese método

comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los precedentes, a un sujeto que lo necesita, en donde el trastorno es cáncer de las vías biliares, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de endometrio, o cáncer urotelial. En algunas realizaciones, el trastorno es colangiocarcinoma intrahepático. En algunas realizaciones, el trastorno es carcinoma hepatocelular. En algunas realizaciones, el trastorno es carcinoma de pulmón de células escamosas o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En algunas realizaciones, el trastorno es cáncer de las vías biliares. En algunas realizaciones, el cáncer de los conductos biliares es colangiocarcinoma intrahepático. En algunas realizaciones, el trastorno es cáncer de hígado. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular. En algunas realizaciones, el trastorno es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón de células escamosas o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar colangiocarcinoma intrahepático en un sujeto, ese método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los precedentes, a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar carcinoma hepatocelular en un sujeto, ese método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los precedentes, a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar carcinoma de pulmón de células escamosas o cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto, ese método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los precedentes, a un sujeto que lo necesita.

En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con la señalización de FGFR2. FGFR2 y otros receptores de tirosina cinasas (RTK) son conocidos por tener múltiples vías de señalización aguas arriba y aguas abajo (véase, Turner and Grose, Nat. Rev. Cancer (2010)10, 116), y la inhibición de FGFR2 puede usarse para tratar trastornos asociados con la señalización aberrante dentro de esas vías. En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con la señalización de FGF, la señalización de JAK-STAT, la señalización de PI3K-Akt, la señalización de PLC-gamma, o la señalización de MAPK.

En algunas realizaciones, el método de tratamiento comprende los pasos de: i) identificar un sujeto que necesita el tratamiento; (ii) proveer el compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (iii) administrar ese compuesto divulgado en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar, suprimir y/o prevenir el estado de enfermedad o afección en un sujeto que necesita tal tratamiento.

En algunas realizaciones, el método de tratamiento comprende los pasos de: i) identificar un sujeto que necesita el tratamiento; (ii) proveer una composición que comprende un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (iii) administrar esa composición en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar, suprimir y/o prevenir el estado de enfermedad o afección en un sujeto que necesita tal tratamiento.

Otro aspecto de la invención provee un compuesto de acuerdo a las definiciones de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los precedentes, para usar en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente. Otro aspecto de la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo a las definiciones de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los precedentes, para el tratamiento de un trastorno descrito en la presente. De manera similar, la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo a las definiciones de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno descrito en la presente.

Trastornos proliferativos

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es leucemia. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer de mama. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer colorrectal.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es colangiocarcinoma intrahepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de pulmón de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer rectal, carcinoma endometrial, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer urotelial. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es colangiocarcinoma intrahepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de pulmón de células escamosas, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, o cáncer de ovarios. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer

de mama triple negativo, o cáncer de recto. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es carcinoma endometrial, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, cáncer gástrico, cáncer de mama o cáncer urotelial.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo está asociado con una o más mutaciones de activación en FGFR2. En algunas realizaciones, la mutación de activación en FGFR2 es una mutación en el dominio de la cinasa intracelular y/o el dominio extracelular. En algunas realizaciones, la mutación de activación en FGFR2 es una mutación en el dominio de la cinasa intracelular. En algunas realizaciones, la mutación de activación en FGFR2 es una mutación en el dominio extracelular. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 se selecciona entre N549K, K659N/M, S252W, P253R, y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 es N549K o K659N/M. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 es N549K. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 es K659N/M. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 es S252W o P253R. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 es S252W. En algunas realizaciones la mutación de activación en FGFR2 es P253R.

En algunas realizaciones el trastorno proliferativo está asociado con una o más mutaciones de resistencia en FGFR2. En algunas realizaciones la mutación de resistencia en FGFR2 se selecciona entre V564F, E565A, N549K/H/T, y L617V, y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones la mutación de resistencia en FGFR2 es V564F. En algunas realizaciones la mutación de resistencia en FGFR2 es E565A. En algunas realizaciones la mutación de resistencia en FGFR2 es N549K/H/T. En algunas realizaciones la mutación de resistencia en FGFR2 es L617V.

Vías de administración y formas de dosificación

Los compuestos y composiciones, según los métodos de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad del trastorno (por ejemplo un trastorno proliferativo o síndrome craneosinostótico). La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención son preferentemente formulados en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma de dosificación unitaria” tal como se usa en la presente se refiere a una unidad de agente físicamente independiente apropiada para el paciente a ser tratado. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de dimetilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilén glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención

bacteriana, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retrasar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción demorada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero en particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilén glicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como el agar - agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como poleilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes según se ha indicado. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales que no sean diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para tabletas y otros auxiliares para la formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberen el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservador o amortiguador necesario según sea necesario. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también caen dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Dosificación y regímenes

De acuerdo con los métodos de la presente divulgación, los compuestos de la divulgación se administran al sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, para reducir o mejorar los síntomas del trastorno en el sujeto. El experto en la técnica determinará fácilmente esta cantidad, basándose en procedimientos conocidos, que incluyen el análisis de las curvas de titulación establecidas *in vivo* y los métodos y ensayos aquí descritos.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de los compuestos de la divulgación. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva es de por lo menos aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,25 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 0,75 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 7 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 9 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 350 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 450 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 550 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 650 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 700 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 800 mg/kg de peso corporal, por lo menos aproximadamente 900 mg/kg de peso corporal, o por lo menos aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal. Se reconocerá que cualquiera de las dosis listadas en la presente puede constituir un intervalo de dosificación superior o inferior, y que puede combinarse con cualquier otra dosis para constituir un intervalo de dosificación que comprenda un límite superior e inferior.

En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva oscila entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, o aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal.

En algunas realizaciones la dosis terapéuticamente efectiva oscila entre aproximadamente 1 y 500 mg, aproximadamente 2 y 150 mg, aproximadamente 2 y 120 mg, aproximadamente 2 y 80 mg, aproximadamente 2 y 40 mg, aproximadamente 5 y 150 mg, aproximadamente 5 y 120 mg, aproximadamente 5 y 80 mg, aproximadamente 10 y 150 mg, aproximadamente 10 y 120 mg, aproximadamente 10 y 80 mg, aproximadamente 10 y 40 mg, aproximadamente 20 y 150 mg, aproximadamente 20 y 120 mg, aproximadamente 20 y 80 mg, aproximadamente 20 y 40 mg, aproximadamente 40 y 150 mg, aproximadamente 40 y 120 mg o aproximadamente 40 y 80 mg.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden una dosis o administración única (por ejemplo, como una inyección o deposición única). Alternativamente, En algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día a un sujeto que lo necesita durante un período de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 28 días, o entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10 días, o entre aproximadamente 7 y aproximadamente 15 días, o más. En algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración crónica. En aún otras realizaciones, los métodos comprenden la administración en el transcurso de varias semanas, meses, años o décadas. En aún otras realizaciones, los métodos comprenden la administración en el transcurso de varias semanas. En aún otras realizaciones, los métodos comprenden la administración en el transcurso de varios meses. En aún otras realizaciones, los métodos comprenden la administración en el transcurso de varios años. En aún otras realizaciones, los métodos comprenden la administración en el transcurso de varias décadas.

La dosis administrada puede variar dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del ingrediente activo y su modo y vía de administración; tiempo de administración del ingrediente activo; edad, sexo, salud y peso del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas; tipo de tratamiento concurrente, frecuencia de tratamiento y efecto deseado; y la tasa de excreción. Todos estos factores se determinan con facilidad y pueden ser utilizados por el experto en la técnica para ajustar o valorar las dosis y/o los regímenes de dosificación.

Inhibición de proteínas cinasas

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto esa muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de FGFR2, o un mutante del mismo, en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto esa muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir reversiblemente la actividad de FGFR2, o un mutante del mismo, en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto esa muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de FGFR2, o un mutante del mismo, en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto esa muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente FGFR2, o un mutante del mismo, en donde un compuesto de la presente invención forma un enlace covalente con FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente FGFR2, o un mutante del mismo, en donde un compuesto de la presente invención forma un enlace covalente entre R^W del compuesto y una cisteína del FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente FGFR2, o un mutante del mismo, en donde un compuesto de la presente invención forma un enlace covalente entre R^W del compuesto y Cys491 del FGFR2, o un mutante del mismo.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un FGFR2, o un mutante del mismo, inhibido irreversiblemente por un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un FGFR2, o un mutante del mismo, covalentemente unido a un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un FGFR2, o un mutante del mismo, covalentemente unido a un compuesto de la presente invención, en donde el enlace covalente es entre R^W del compuesto y una cisteína del FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un FGFR2, o un mutante del mismo, covalentemente unido a un compuesto de la presente invención, en donde el enlace covalente es entre R^W del compuesto y Cys491 del FGFR2, o un mutante del mismo.

En otra realización, la invención provee un método para inhibir selectivamente FGFR2 sobre uno o más de FGFR1, FGFR3, y FGFR4. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 5 veces selectivo sobre FGFR1, FGFR3, y FGFR4. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 10 veces selectivo sobre FGFR1, FGFR3, y FGFR4. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 50 veces selectivo sobre FGFR1, FGFR3, y FGFR4. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 100 veces selectivo sobre FGFR1, FGFR3, y FGFR4. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 200 veces selectivo sobre FGFR1, FGFR3, y FGFR4.

El término “muestra biológica”, tal como se usa en la presente, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de FGFR2 (o un mutante del mismo) en una muestra biológica es útil para una variedad de fines conocidos por el experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, entre otros, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa en un paciente que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto. De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir reversible o irreversiblemente la actividad de uno o más entre FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir reversiblemente la actividad de uno o más entre FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de uno o más entre FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de uno o más entre FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto, en donde el compuesto forma un enlace covalente con el FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de uno o más entre FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto, en donde el compuesto forma un enlace covalente entre R^W del compuesto y una cisteína del FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de uno o más entre FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende ese compuesto, en donde el compuesto forma un enlace covalente entre R^W del compuesto y Cys491 del FGFR2, o un mutante del mismo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos están descritos en detalle en la presente. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto inhibe reversiblemente el FGFR2, o un mutante del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto inhibe irreversiblemente el FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto forma un enlace covalente con el FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto forma un enlace covalente entre R^W del compuesto y una cisteína del FGFR2, o un mutante del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto forma un enlace covalente entre R^W del compuesto y Cys491 del FGFR2, o un mutante del mismo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de señalización de FGFR2, o un mutante del mismo, en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de señalización de FGFR2 en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita.

En algunas realizaciones, la presente invención provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR2, o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a ese paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto inhibe reversiblemente el FGFR2, o un mutante del mismo.

Los compuestos descritos en la presente también pueden inhibir la función de FGFR2 a través de la incorporación a agentes que catalizan la destrucción de FGFR2. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporarse a quimeras dirigidas a la proteólisis (PROTACs). Una PROTAC es una molécula bifuncional, con una porción capaz de acoplarse a una ubiquitina ligasa E3, y la otra porción capaz de unirse a una proteína objetivo de degradación por la maquinaria de control de calidad de la proteína celular. El reclutamiento de la proteína objetivo a la ligasa E3 específica da como resultado su marcado para la destrucción (es decir, ubiquitinación) y posterior degradación por el proteasoma. Se puede usar cualquier ligasa E3. La porción de la PROTAC que se une a la ligasa E3 está conectada a la porción de la PROTAC que se une a la proteína objetivo a través de un conector que consiste en una cadena variable de átomos. El reclutamiento de FGFR2 a la ligasa E3 en consecuencia dará como resultado la destrucción de la proteína FGFR2. La cadena variable de átomos puede incluir, por ejemplo, anillos, heteroátomos y/o unidades poliméricas repetitivas. Puede ser rígida o flexible. Se puede unir a las dos porciones descritas anteriormente usando técnicas estándar en el arte de la síntesis orgánica.

Terapias de combinación

Dependiendo del trastorno, afección o enfermedad en particular a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, pueden administrarse en combinación con los compuestos y composiciones de la presente invención. De acuerdo con la presente, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad en particular, o condición, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o condición, en tratamiento".

En consecuencia, en ciertas realizaciones, el método de tratamiento comprende administrar el compuesto o composición de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, los métodos de tratamiento comprenden administrar el compuesto o composición de la invención como el único agente terapéutico.

En algunas realizaciones, el o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre anticuerpos, conjugados de anticuerpos-fármacos, inhibidores de cinasas, inmunomoduladores e inhibidores de histona desacetilasa. En algunas realizaciones, el o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre los siguientes agentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: inhibidores de BCR-ABL: por ejemplo imatinib, inilotinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, danusertib, saracatinib, PF03814735; inhibidores de ALK (véase Dardaei et al, 2018, Nat Med.; 24(4): 512-517): por ejemplo crizotinib, NVP-TAE684, ceritinib, alectinib, brigatinib, entrecinib, lorlatinib; inhibidores de BRAF (véase Prahallad et al, 2015, Cell Rep. 12, 1978–1985): por ejemplo vemurafenib, dabrafenib; inhibidores de FGFR: por ejemplo infigratinib, dovitinib, erdafitinib, BLU-554, AZD4547; inhibidores de FLT3: por ejemplo sunitinib, midostaurin, tanutinib, sorafenib, lestaurtinib, quizartinib, y crenolanib; inhibidores de MEK (véase Fedele et al, 2018, BioRxiv 307876; Torres-Ayuso et al, 2018, Cancer Discov. 8, 1210–1212; y Wong et al, 2016, Oncotarget. 2016 Oct 4; 7(40): 65676–65695): por ejemplo trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib; inhibidores de ERK: por ejemplo ulixertinib, MK-8353, LY-3214996; inhibidores del receptor de VEGF: por ejemplo bevacizumab, axitinib, aflibercept, brivanib, motesanib, pasireotide, sorafenib; inhibidores de la tirosina cinasa: por ejemplo erlotinib, linifanib, sunitinib, pazopanib; inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): gefitnib, osimertinib, cetuximab, panitumumab; inhibidores del receptor de HER2: por ejemplo trastuzumab, neratinib, lapatinib, lapatinib; inhibidores de MET: por ejemplo crizotinib, cabozantinib; anticuerpos CD20: por ejemplo rituximab, tositumomab, ofatumumab; inhibidores de la síntesis de ADN: por ejemplo capecitabina, gemcitabina, nelarabina, hidroxicarbamida; agentes antineoplásicos: por ejemplo oxaliplatin, cisplatin; inhibidores de la dimerización de HER: por ejemplo pertuzumab; moduladores del Factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF): por ejemplo filgrastim; Inmunomoduladores: por ejemplo afutuzumab, lenalidomida, talidomida, pomalidomida; inhibidores de CD40: por ejemplo dacetuzumab; Agonistas de receptores proapoptóticos (PARAs): por ejemplo dulanermin; Inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP): por ejemplo tanespimicina (17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina); antagonistas de Hedgehog: por ejemplo vismodegib; inhibidores del proteasoma: por ejemplo bortezomib; inhibidores de PI3K: por ejemplo pictilisib, dactolisib, buparlisib, taselisib, idelalisib, duvelisib, umbralisib; inhibidores de fosfolipasa A2: por ejemplo anagrelida; inhibidores de BCL-2: por ejemplo venetoclax; inhibidores de aromatasa: exemestano, letrozol, anastrozol, faslodex, tamoxifeno; inhibidores de topoisomerasa I: por ejemplo irinotecan, topotecan; inhibidores de topoisomerasa II: por ejemplo etopósido, tenipósido; inhibidores de mTOR: por ejemplo temsirolimus, ridaforolimus, everolimus, sirolimus; inhibidores de resorción ósea osteoclástica: por ejemplo ácido zoledrónico; Conjugados de Anticuerpos CD33-Farmacos: por ejemplo gemtuzumab ozogamicina; Conjugados de Anticuerpos CD22-Farmacos: por ejemplo inotuzumab ozogamicina; Conjugados de Anticuerpos CD20-Farmacos: por ejemplo ibritumomab tiuxetan; análogos de somatostatina: por ejemplo octreótido; Interleucina-11 (IL-11): por ejemplo oprelvekin; eritropoyetina sintética: por ejemplo darbepoetina alfa; Inhibidores del activador de receptor para el factor nuclear κ B (RANK): por ejemplo denosumab; péptidos miméticos de trombopoyetina: por ejemplo romiplostim; estimuladores del crecimiento celular: por ejemplo palifermina; anticuerpos del receptor del factor de crecimiento similar a anti-insulina 1 (IGF-1R): por ejemplo figitumumab; anticuerpos anti-CSI: por ejemplo elotuzumab; anticuerpos CD52: por ejemplo alemtuzumab; inhibidores de CTLA-4: por ejemplo tremelimumab, ipilimumab; inhibidores de PD1: por ejemplo nivolumab, pembrolizumab; una inmunoadhesina; por ejemplo pidilizumab, AMP-224; inhibidores de PDL1: por ejemplo MSB0010718C; YW243,55.S70, MPDL3280A; MEDI-4736, MSB-0010718C, o MDX-1105; inhibidores de LAG-3: por ejemplo BMS-986016; agonistas de GITR; proteínas de fusión GITR y anticuerpos anti-GITR; inhibidores de histona desacetilasa (HDI): por ejemplo voninostat; anticuerpos anti-CTLA4: por ejemplo tremelimumab, ipilimumab; agentes alquilantes: por ejemplo temozolomida, dactinomicina, melfalán, altretamina carmustina, bendamustina, busulfan, carboplatino, lomustina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, dacarbazina, altretamina, ifosfamida, procarbazina , mecloretamina, mustina y mecloroetamina, estreptozocina, tiotepa; modificadores de respuesta biológica: por ejemplo bacilo calmette-guerin, denileukin diftitox; antibióticos antitumorales: por ejemplo doxorubicina, bleomicina, daunorubicina, daunorubicina liposomal, mitoxantrona, epirubicina, idarubicina, mitomicina C; agentes antimicrotúbulos: por ejemplo estramustinA; Inhibidores de la catepsina K: por ejemplo odanacatib; Análogos de epotilona: por ejemplo ixabepilonA; agonistas de TpoR: por ejemplo eltrombopag; agentes antimitóticos: por ejemplo docetaxel; inhibidores suprarrenales de esteroides: por ejemplo aminoglutetimida; anti-andrógenos: por ejemplo nilutamida; inhibidores del receptor de andrógenos: por ejemplo enzalutamida, abiraterona acetato, orteronel, galeterona, y seviteronel, bicalutamida, flutamida; andrógenos: por ejemplo fluoximesterona; inhibidores de CDK1: por ejemplo alvocidib, palbociclib, ribociclib, trilaciclib, abemaciclib; agonistas de los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): por ejemplo leuprolide o leuprolide acetato; agentes antineoplásicos de taxano: por ejemplo cabazitaxel, larotaxel; agonistas de los receptores de 5-HTla: por ejemplo xaliproden; vacunas contra el VPH: por ejemplo Cervarix® comercializada por GlaxoSmithKline, Gardasil®

comercializada por Merck; agentes quelantes de hierro: por ejemplo deferasirox; anti-metabolitos: por ejemplo claribina, 5-fluorouracilo, 6-tioguanina, pemetrexed, citarabina, citarabina liposomal, decitabina, hidroxiurea, fludarabina, floxuridina, cladribina, metotrexato, pentostatina; bisfosfonatos: por ejemplo pamidronato; agentes desmetilantes: por ejemplo 5-azacitidina, decitabina; alcaloides vegetales antitumorales: por ejemplo paclitaxel unido a proteínas; vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel; retinoides: por ejemplo alitretinoina, tretinoina, isotretinoina, bexaroteno; glucocorticoesteroides: por ejemplo hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona; citocinas: por ejemplo interleucina-2, interleucina-11 (oprevelkin), alfa interferón alfa (IFN-alfa); reguladores a la baja de los receptores de estrógeno: fulvestrant; anti-estrógenos: por ejemplo tamoxifeno, toremifeno; moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs): por ejemplo raloxifeno; agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): por ejemplo goserelina; Progesteronas: por ejemplo megestrol; agentes citotóxicos: trióxido de arsénico, asparaginasa (también conocida como L-asparaginasa, Erwinia L-asparaginasa; fármacos contra las náuseas: por ejemplo antagonistas del receptor NK-1 (por ejemplo casopitant); agentes citoprotectores: por ejemplo amifostina, leucovorin; e inhibidores del punto de control inmunitario. El término "puntos de control inmunitario" se refiere a un grupo de moléculas en la superficie celular de las células T CD4 y CD8. Las moléculas de punto de control inmunitario incluyen, entre otras, Muerte programada 1 (PD-1), Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD 137, CD40, y LAG3. Los agentes inmunoterapéuticos que pueden actuar como inhibidores del punto de control inmunitario útiles en los métodos de la presente divulgación, incluyen, entre otros, inhibidores de PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD 160, 2B4 y/o TGFR beta.

En algunas realizaciones, el o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre los siguientes agentes: anticuerpos anti-FGFR; agentes citotóxicos; Terapia dirigida al receptor de estrógeno u otras terapias endocrinas, inhibidores del punto de control inmunitario, inhibidores de CDK, otros inhibidores de los receptores de la tirosina cinasa, inhibidores de BRAF, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de SHP2 e inhibidores de SRC. (Véase, M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16: 105-122; Y.K. Chae, *et al.* Oncotarget 2017, 8: 16052-16074; L. Formisano *et al.*, Nat. Comm. 2019, 10: 1373-1386; y las referencias allí citadas).

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede procurarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Un compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se usa como radiosensibilizador, en especial para el tratamiento de tumores que exhiben poca sensibilidad a la radioterapia.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con otro u otros compuestos terapéuticos, una posible terapia combinada que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y otro u otros compuestos terapéuticos escalonados o administrados independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y de otro u otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención además, o a su vez, puede administrarse en particular para una terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de las mismas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, según se ha descrito. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Tales agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclada junto con un compuesto de la presente invención en una sola composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden suministrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre ellos, normalmente dentro de cinco horas de diferencia.

De acuerdo con la presente, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una única forma de dosificación unitaria. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional según se ha descrito) que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben formularse de manera que

pueda administrarse una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia utilizando solo ese agente terapéutico. En tales composiciones, una dosis de entre 0,01-1,000 μg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional puede administrarse.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente oscilará entre aproximadamente 50% y 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la restenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso después de la lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de cinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención.

Cualquiera de los compuestos y/o composiciones de la divulgación pueden proporcionarse en un kit que comprende los compuestos y/o composiciones. Así, En algunas realizaciones, el compuesto y/o composición de la divulgación se provee en un kit.

La divulgación será adicionalmente descrita mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Con el fin de facilitar una comprensión más completa de la divulgación se proveen los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen por objeto ilustrar las realizaciones de la divulgación. Sin embargo, el alcance de la divulgación no debe interpretarse como limitado a las realizaciones específicas descritas en estos ejemplos, que son sólo ilustrativas.

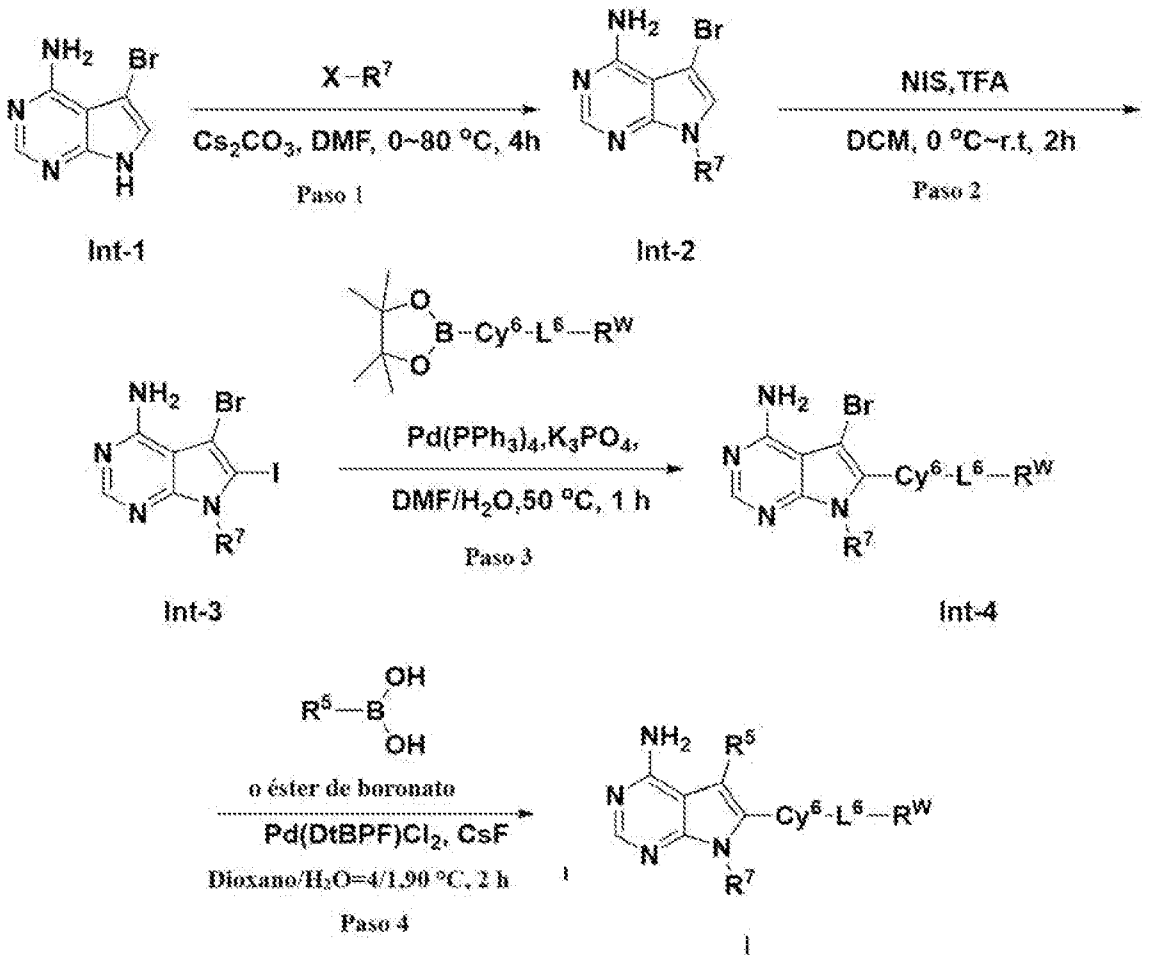
Según lo ilustrado en los ejemplos a continuación, en ciertos ejemplos de realizaciones, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, si bien los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por el experto en la técnica, pueden aplicarse a otras clases y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, tal como se describe en la presente. Se prepararon compuestos adicionales de la invención por métodos sustancialmente similares a los descritos en la presente en los ejemplos y conocidos por el experto en la técnica.

En la descripción de los métodos sintéticos expuestos a continuación, a menos que se establezca lo contrario, debe entenderse que todas las condiciones de reacción (por ejemplo, solvente de reacción, atmósfera, temperatura, duración y procedimientos de tratamiento) se seleccionan a partir de las condiciones estándar para esa reacción, salvo indicación en contrario. En los esquemas de reacción generales, el experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debería ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para el experto en la técnica, y por lo tanto se indican métodos alternativos (por ejemplo, uso de grupos protectores o reacciones alternativas). Los materiales de partida para los ejemplos se comercializan en el mercado o se preparan con facilidad mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos.

Por lo menos algunos de los compuestos identificados como “Intermedios” en la presente se consideran compuestos de la divulgación.

En algunos casos, los compuestos de la fórmula I se preparan de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema 1, a continuación.

Esquema 1



En algunos casos, el paso 1 comprende la condensación de Int-1 con un compuesto de la fórmula X-R^7, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula Int-2, en donde R^7 está definido en los casos de la presente y X es un grupo saliente.

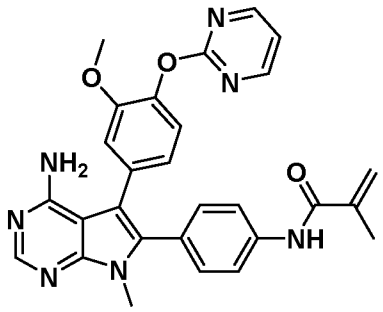
En algunos casos, el paso 2 comprende la yodación de un compuesto de la fórmula Int-2. En algunos casos el reactivo que se usa es N-yodosuccinimida.

En algunos casos, el paso 3 comprende el acoplamiento de un compuesto de la fórmula Int-3 con un sintón que comprende Cy^6-L^6-R^W funcionalizado con un grupo reactivo adecuado, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula Int-4. En algunos casos el grupo reactivo adecuado es un éster de boronato. En algunos casos, el grupo reactivo adecuado es un boronato de pinacol.

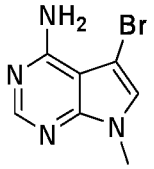
En algunos casos, el paso 4 comprende el acoplamiento de un compuesto de la fórmula Int-4 con un sintón que comprende R^5 funcionalizado con un grupo reactivo adecuado, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula I. En algunos casos, el grupo reactivo adecuado es un ácido borónico o éster de boronato.

Ejemplo 1

N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida

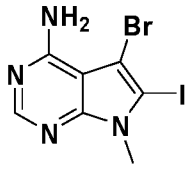


5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



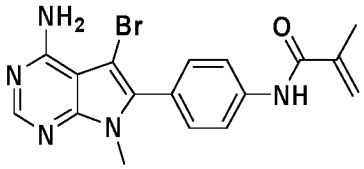
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3 g, 14,0 mmol), Cs_2CO_3 (9,10 g, 28,0 mmol), DMF (50 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue enfriada a 0 °C y se agregó yodometano (1,98 g, 14,0 mmol), y la solución fue agitada durante 3 h a 0 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (300 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/80). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,20 g, 70%) como un sólido cristalino amarillo.

5-bromo-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



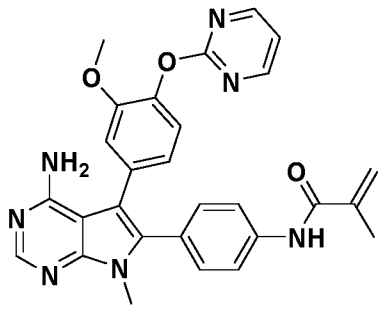
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3 g, 13,2 mmol), TFA (7,52 g, 66,0 mmol), DCM (50 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue enfriada a 0 °C y se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (2,96 g, 13,2 mmol), y la solución fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente (r.t.). La mezcla de reacción fue diluida con solución saturada de Na_2SO_3 (100 ml). El pH de la solución se ajustó a 7~8 con solución saturada de $NaHCO_3$. El sólido fue filtrado y lavado con H_2O, luego lavado con una pequeña cantidad de DCM lo cual dio como resultado 5-bromo-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,70 g, 80%) como un sólido blanco amorfo.

N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,7 g, 10,51 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida (3,7 g, 12,61 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,21 g, 1,05 mmol), K_3PO_4 (6,68 g, 31,53 mmol), DMF (50 ml), H_2O (3 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/100~1/20). La concentración al vacío dio como resultado N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (2,2 g, 54%) como un sólido blanquecino amorfo.

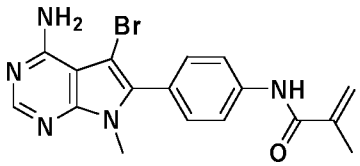
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida



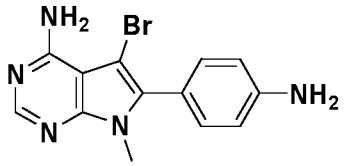
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (120 mg, 0,31 mmol), 2-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina (122 mg, 0,373 mmol), Pd(DtBPF)Cl_2 (20,1 mg, 0,031 mmol), CsF (240 mg, 0,930 mmol), DMF(4 ml), H_2O (0,5 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC (eluyendo con MeOH/DCM=1/15). La concentración al vacío dio como resultado N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (13,9 mg, 9%) como un sólido amorfo blanco.

Ejemplo 2

Ruta alternativa para N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida

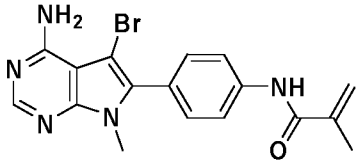


6-(4-aminofenil)-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil-4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamato (20 g, 47,8 mmol), y se agregó DCM (240 ml) y una barra de agitación. TFA (60 ml). La solución fue agitada durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (40 ml), y los sólidos fueron filtrados y concentrados al vacío. Esto dio como resultado 6-(4-aminofenil)-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (14 g, 92,1%) como un sólido blanquecino amorfo.

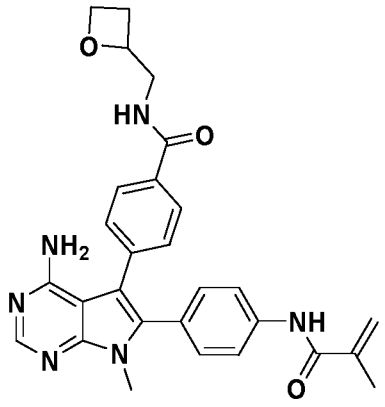
N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida



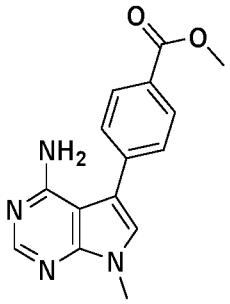
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-(4-aminofenil)-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (10,0 g, 31,4 mmol), DMF/Piridina (4: 1, 200 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Y la solución fue enfriada a 0oC. Luego se disolvió cloruro de metacriloilo (4,0 g, 37,7 mmol) en DMF (10 ml) y se agregó a la solución anterior, y la mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (200 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (200 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue recristalizado con MeCN. La concentración al vacío dio como resultado N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (8,8 g, 73%) como un sólido blanquecino amorfo.

Ejemplo 3

4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(oxetan-2-ilmetil)benzamida

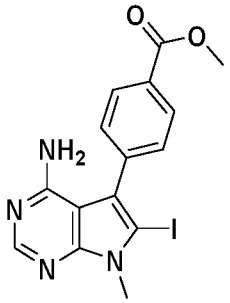


Metil 4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato



Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (20 g, 72,9 mmol), ácido [4-(metoxicarbonil)fenil]borónico (15,7 g, 87,4 mmol), Pd(DtBPF)Cl_2 (4,74 g, 7,29 mmol), CsF (33,1 g, 218 mmol), DMF (200 ml), H_2O (25 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (200 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. A la mezcla de reacción se agregó MeCN (10 ml) y se filtró por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con MeCN. El filtrado fue concentrado al vacío y el sólido resultante fue metil 4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoato (11,0 g, 38,9 mmol), obtenido como un sólido amorfo amarillo.

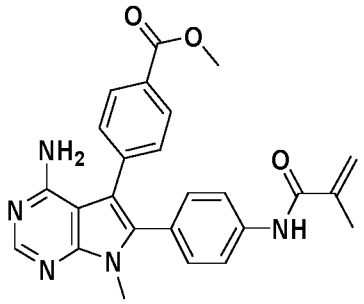
Metil 4-(4-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoato (10,9 g, 38,6 mmol), DCM (200 ml), TFA (13,1 g, 115 mmol) y una barra de agitación. La mezcla fue enfriada a 0 °C, se agregó NIS (9,53 g, 42,4 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con solución de Na_2SO_3, y la fase acuosa fue extraída con DCM (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. Se agregó DCM (20 ml) y la mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con un poco de DCM. El filtrado fue concentrado al vacío y el sólido resultante fue metil 4-{4-amino-6-yodo-7-

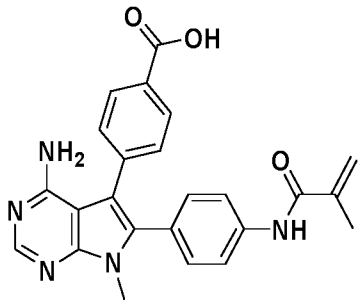
metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoato (12,0 g, 29,2 mmol), obtenido como un sólido blanquecino amorfo

Metil 4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato



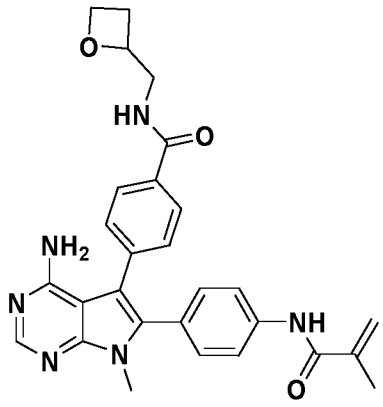
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con metil 4-{4-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoato (11,9 g, 29,1 mmol), 2-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-enamida (10,0 g, 34,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,12 g, 2,91 mmol), K_3PO_4 (18,5 g, 87,3 mmol), DMF (100 ml), H_2O (12,5 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/40). La concentración al vacío dio como resultado metil 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoato (7,70 g, 17,4 mmol) como un sólido amorfo amarillo.

ácido 4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoico



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoato (7,65 g, 17,3 mmol), MeOH (40 ml), NaOH (2 N, 40 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6~7 con HCl (2 M). La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con H_2O. El filtrado fue concentrado al vacío y el sólido resultante fue ácido 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoico (6,50 g, 15,2 mmol), obtenido como un sólido blanquecino amorfo.

4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(oxetan-2-ilmetil)benzamida

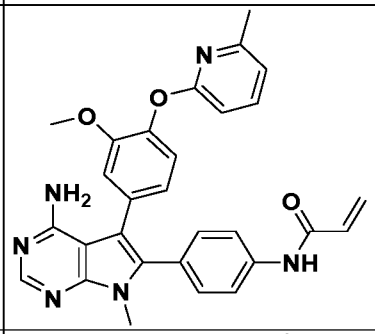
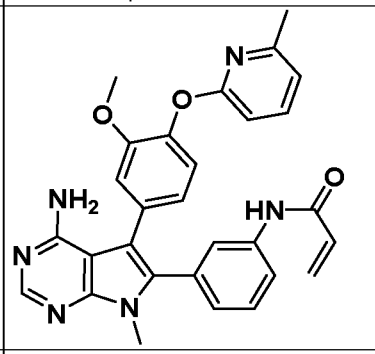
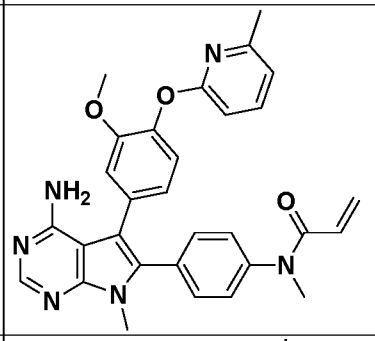
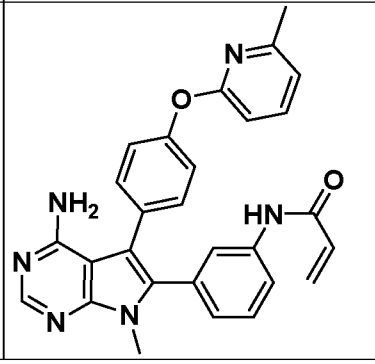


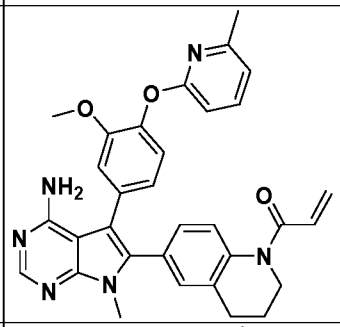
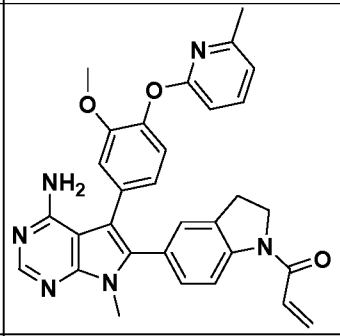
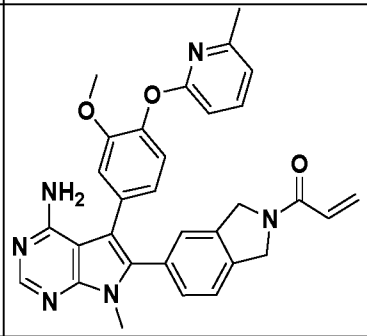
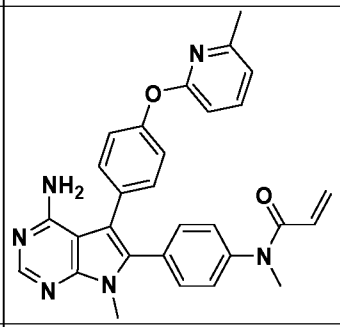
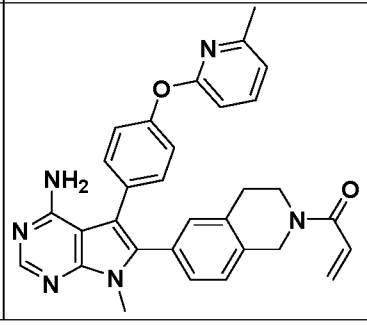
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-

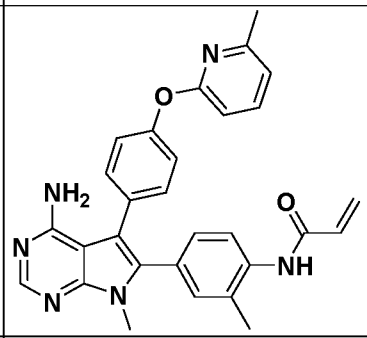
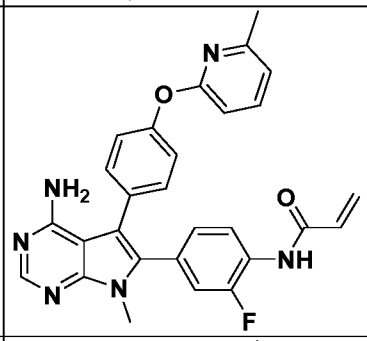
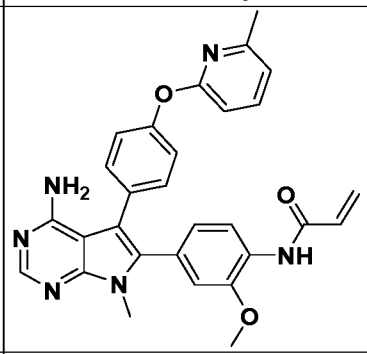
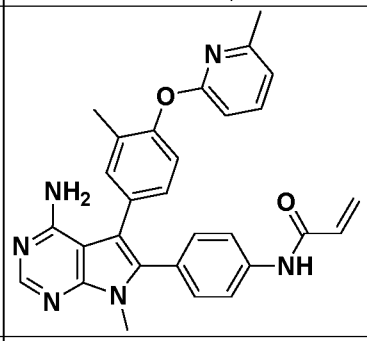
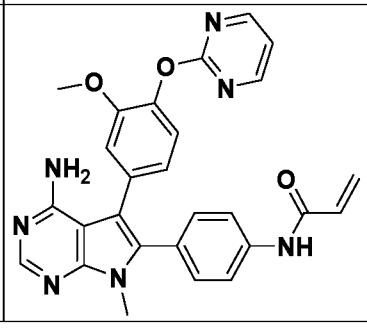
pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoico (60 mg, 0,14 mmol), 1-(oxetan-2-il)metanamina (13,4 mg, 0,15 mmol), HATU (58,7 mg, 0,15 mmol) DIEA (54,2 mg, 0,42 mmol) y una barra de agitación. Se agregó dimetilformamida (3 ml), y la solución fue agitada a 25 °C durante 2 horas. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19×150mm, 5um, 13nm). La liofilización dio como resultado 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-[(oxetan-2-il)metil]benzamida (20,0 mg, 0,040 mmol) como un sólido blanquecino amorfo.

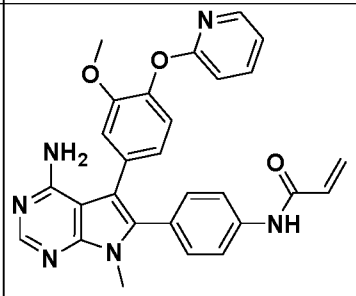
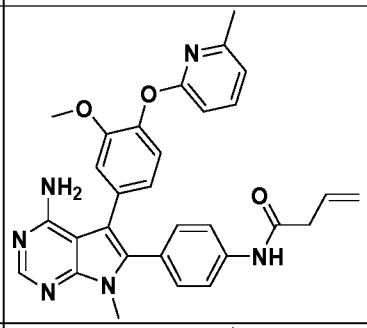
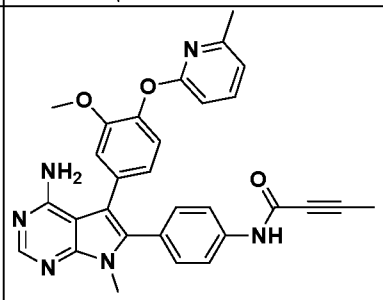
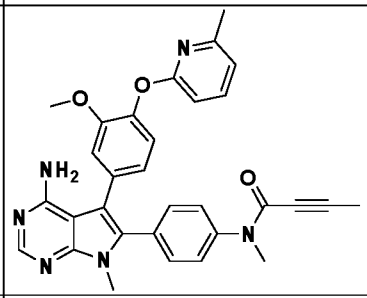
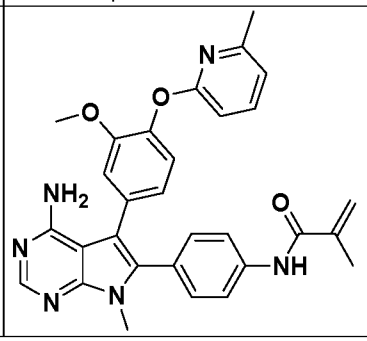
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos de los ejemplos 1-3 se listan en la tabla 2 a continuación.

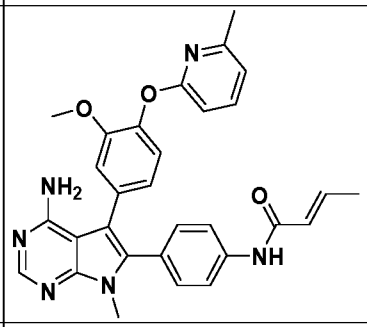
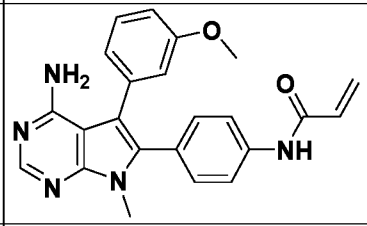
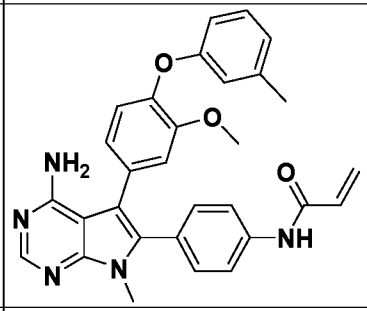
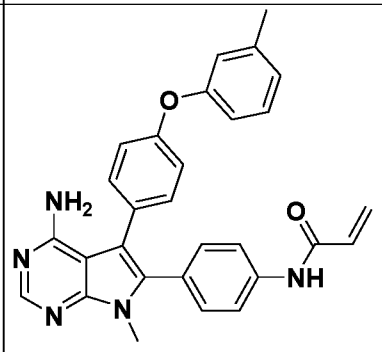
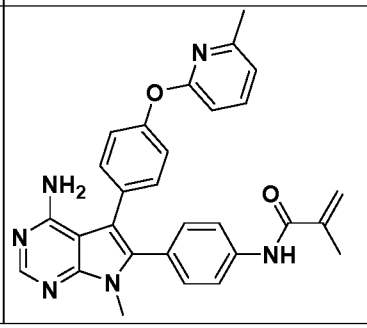
Tabla 2. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

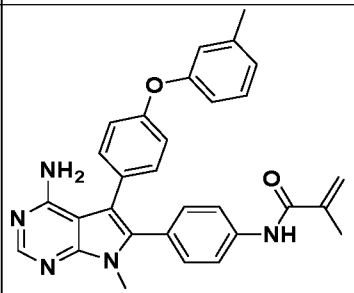
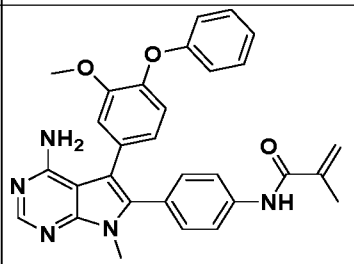
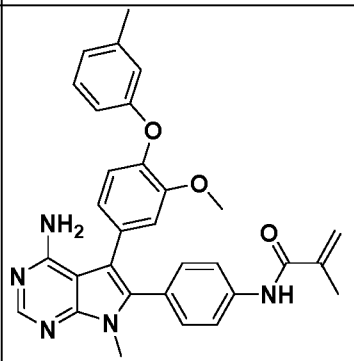
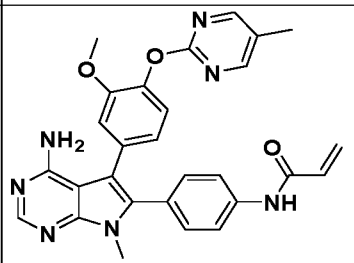
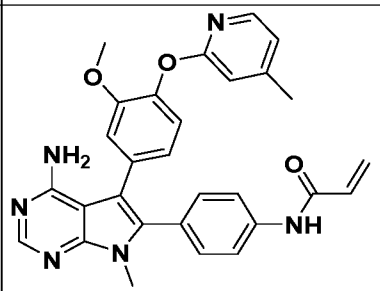
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).	507,3
N-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,75 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (ddt, J = 13,0, 7,8, 1,0 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 3H), 6,58 (dt, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,48 – 6,32 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	507,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,96 – 6,91 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,58 – 5,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	521,35
N-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,17 – 6,97 (m, 4H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	477,30

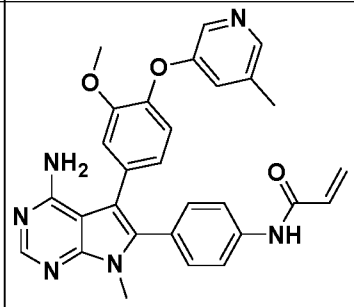
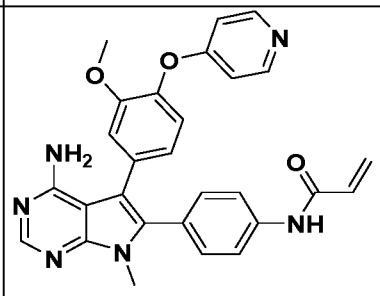
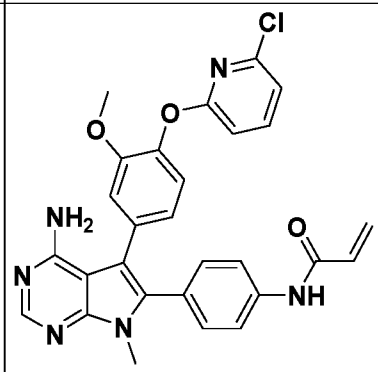
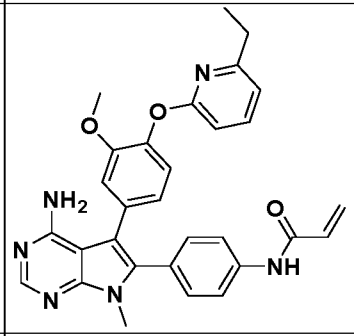
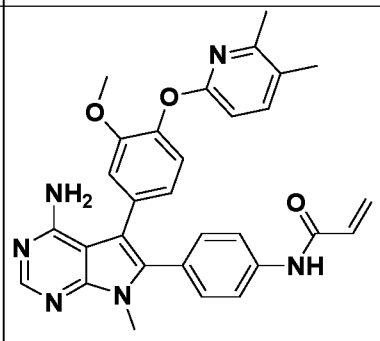
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(6-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 7,6, 3,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 – 6,44 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (p, J = 6,5 Hz, 2H).	547,4
1-(5-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)indolin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,70 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,88 – 5,81 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).	533,40
1-(5-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)isoindolin-2-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (ddt, *J* = 21,6, 8,0, 4,6 Hz, 2H), 6,23 (dt, *J* = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 10,3, 3,7, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H).	533,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,1, 7,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,22 (m, 4H), 7,14 – 6,96 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,22 – 6,01 (m, 2H), 5,58 (dd, *J* = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	491,15
1-(6-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 5H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).	517,25

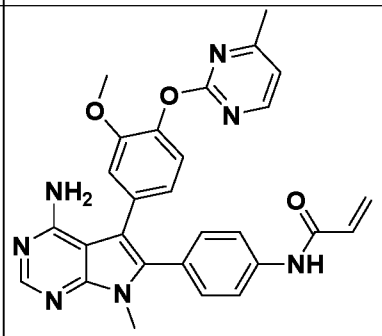
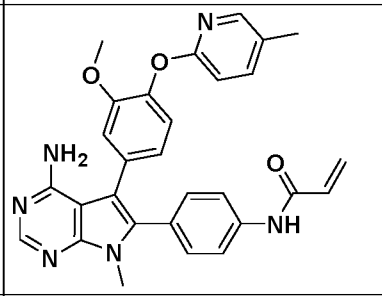
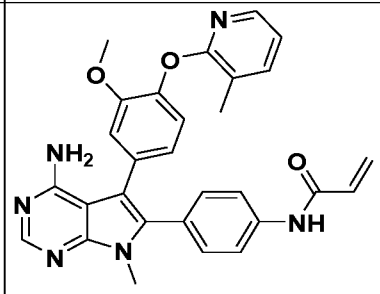
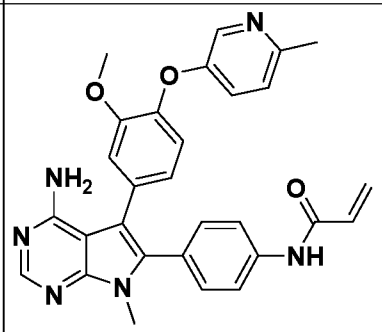
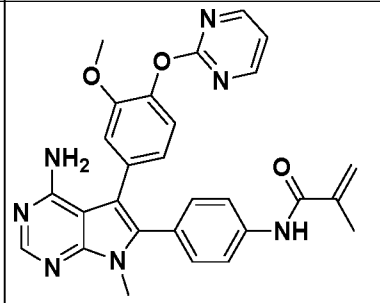
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 6,14 – 5,86 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	491,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluorofenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 7,03 (dt, *J* = 7,4, 0,7 Hz, 1H), 6,77 (dt, *J* = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	495,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metoxifenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,98 – 6,89 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H).	507,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 3H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 5,7 Hz, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).	491,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 16,9, 1,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (s, 3H)	494,15

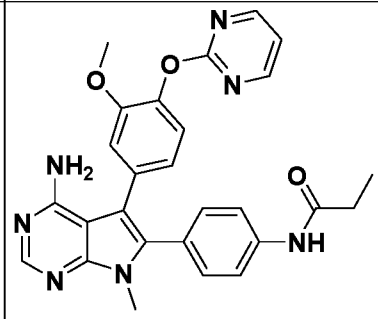
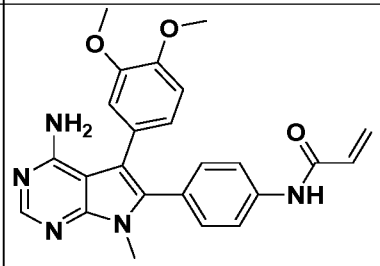
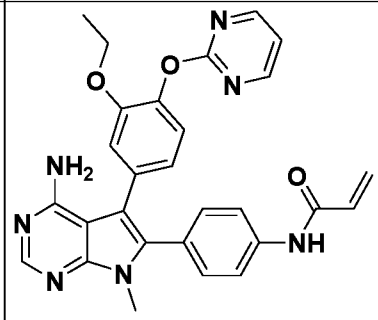
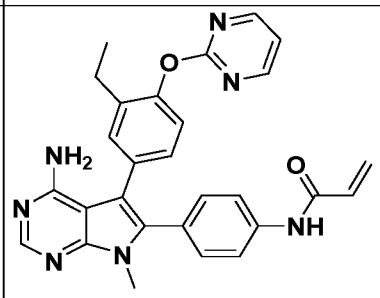
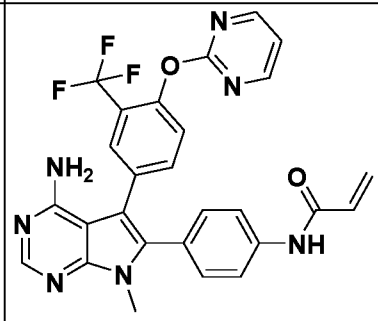
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 0,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 16,8, 1,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).	493,15
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-3-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,97 (ddt, *J* = 17,0, 10,1, 6,9 Hz, 1H), 5,19 (dq, *J* = 17,2, 1,8 Hz, 1H), 5,18 – 5,10 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,14 (dt, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).	521,20
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-inamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 – 7,54 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,57 (d, *J* = 32,6 Hz, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).	519,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilbut-2-inamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,66 (s, 2H).	533,40
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	521,35

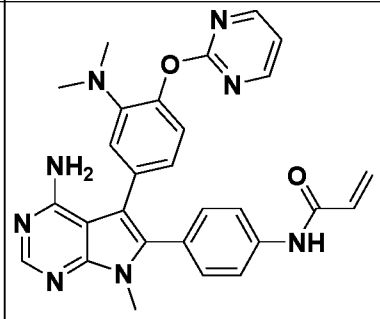
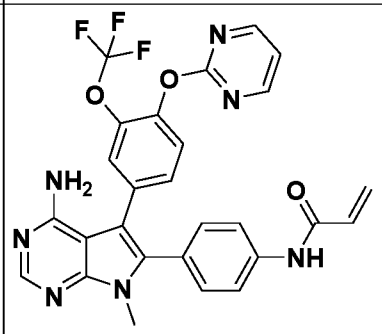
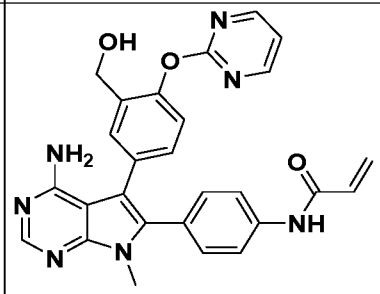
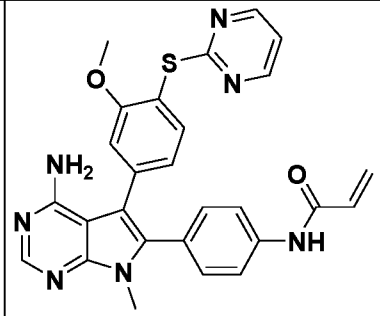
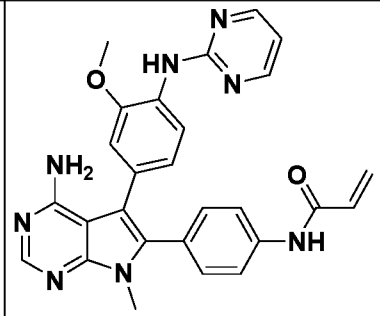
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(E)-N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 21,5, 8,6, 3,9 Hz, 3H), 7,32 (dd, *J* = 8,7, 3,2 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 15,1, 2,0 Hz, 1H), 6,0 (m, 1H), 5,25 – 5,10 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,14 (dt, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (dd, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 2H)	521,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).	400,1
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(m-toliloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 – 6,97 (m, 2H), 6,76 – 6,88 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,47-6,40 (m, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 18,0 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H).	506,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(m-toliloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 – 7,17 (m, 6H), 7,02 – 6,80 (m, 5H), 6,44 (dd, *J* = 16,8, 10,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 6,16 – 5,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).	476,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	491,2

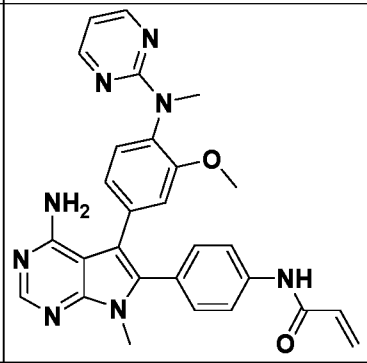
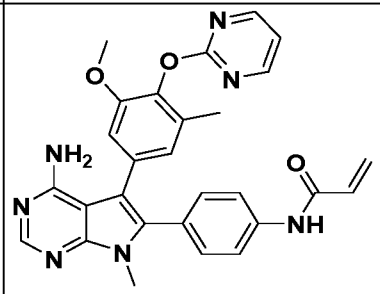
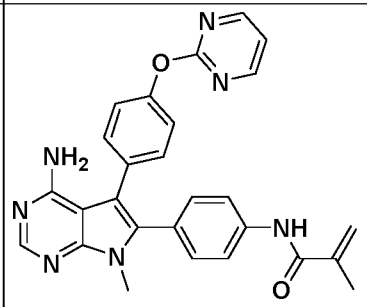
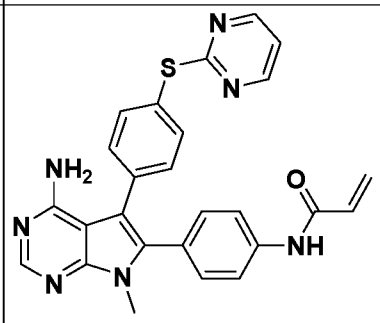
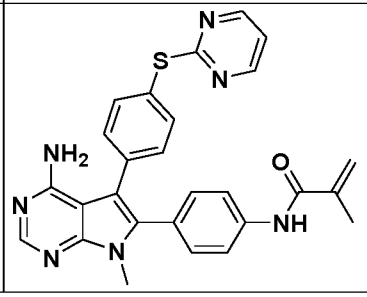
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(m-toliloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 18,4, 7,8 Hz, 5H), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	490,15
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-fenoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 4H), 7,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,8 Hz, 6H), 1,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	506,20
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(m-toliloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (d, J = 12,6 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	519,23
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz, 1H), 6,32 – 6,21 (m, 1H), 5,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	508,20
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((4-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 17,2, 10,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	507,25

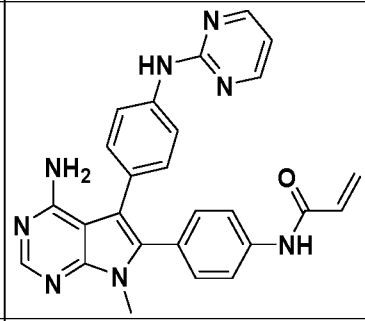
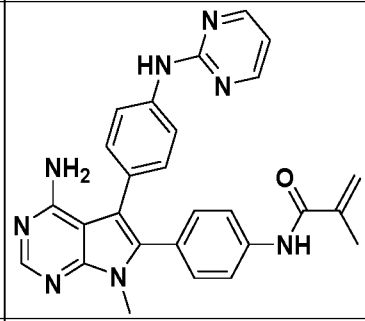
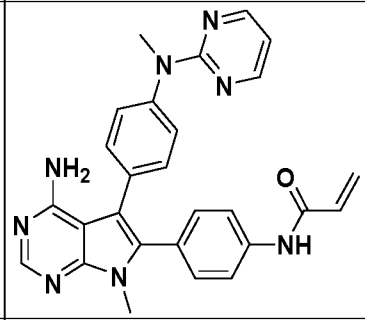
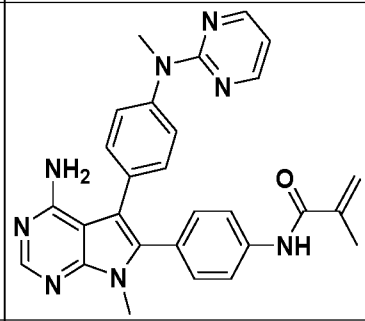
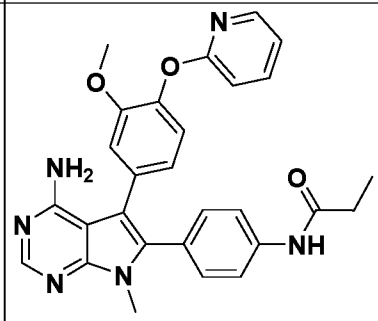
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(5-metilpiridin-3-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 16,1 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H).	507,15
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 3H), 6,52 – 6,38 (m, 1H), 6,36 – 6,20 (m, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,86 – 5,70 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).	493,15
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-cloropiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84(t, *J* = 14,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,41 – 6,43 (m, 1H), 6,25 – 6,29 (m, 1H), 5,82 – 6,18 (br, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H).	527,30
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-etilpiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 26,2, 7,9 Hz, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 25,9 Hz, 3H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,29 (t, *J* = 13,8 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H).	521,2
N-(4-(4-amino-5-(4-((5.6-dimetilpiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,32 – 6,23 (m, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,24 (s, 1H).	521,20

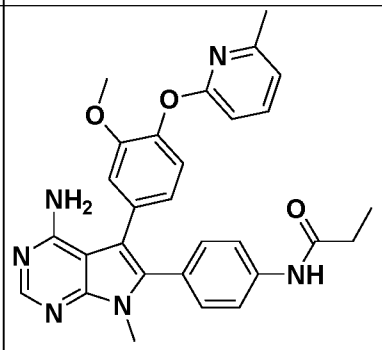
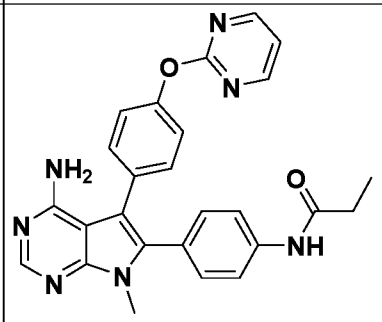
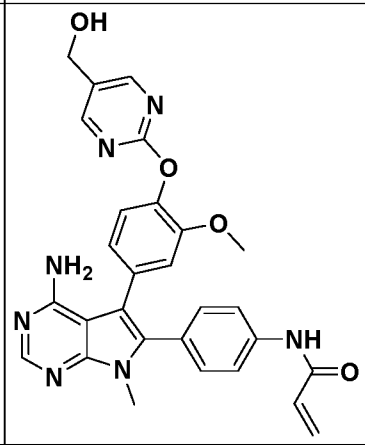
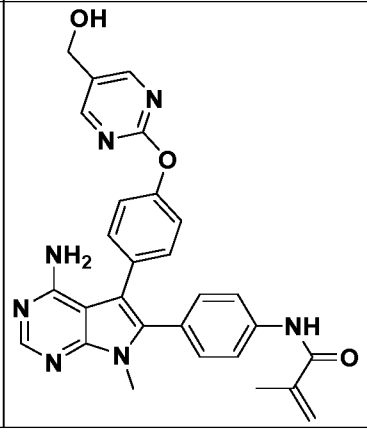
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	508,15
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(5-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 – 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,60 – 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,34 – 7,36 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,05-7,07 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,41-6,48 (m, 1H), 6,25-6,30 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,77-5,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	507,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((3-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 17,4, 8,2 Hz, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 2,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,78 (dd, *J* = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).	507,2
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,06 – 6,93 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 17,2, 10,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,2, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	507,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	508,30

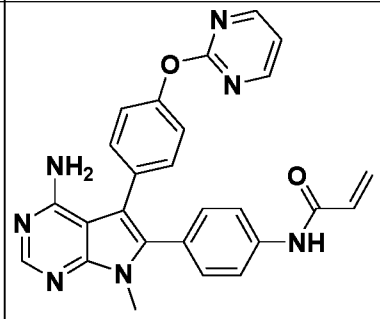
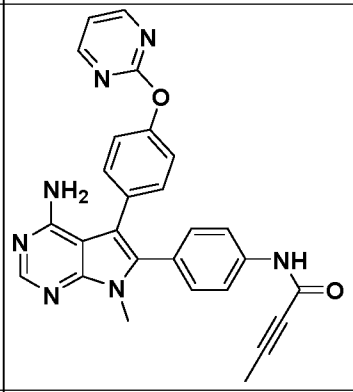
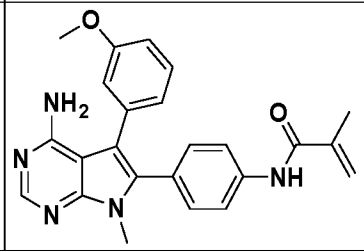
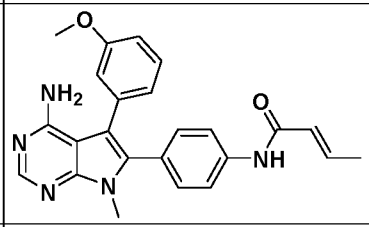
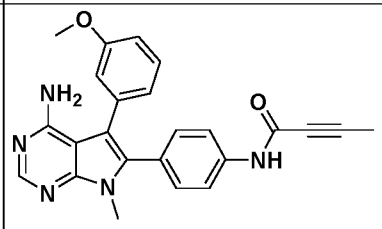
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propionamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 17,7 Hz, 6H), 2,33 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).	496,3
N-(4-(4-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 17,2, 10,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (d, J = 0,8 Hz, 6H).	430,30
N-(4-(4-amino-5-(3-etoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,85 – 7,68 (m, 2H), 7,56 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 6,51 – 6,39 (m, 1H), 6,35 – 6,21 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,82 – 5,73 (m, 1H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	508,35
N-(4-(4-amino-5-(3-etil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,03 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).	492,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,72 – 8,66 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 6,45 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,7, 2,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,83 – 5,75 (m, 1H), 3,59 (s, 3H).	532,1

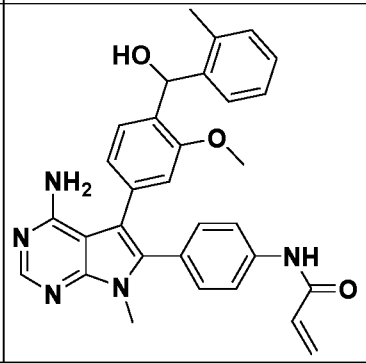
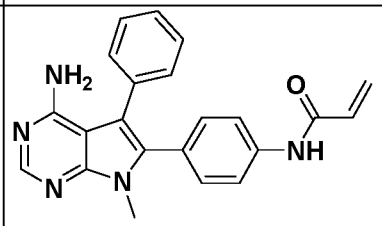
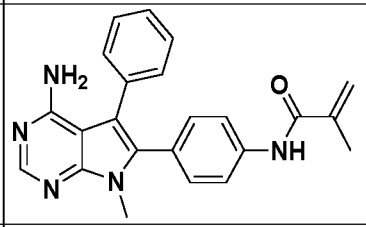
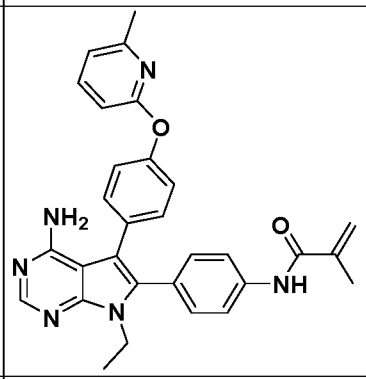
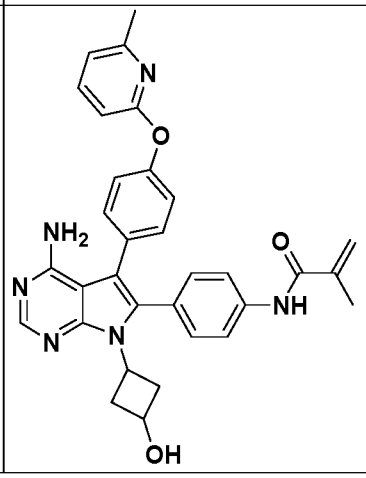
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-(dimetilamino)-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,78 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,53 (s, 6H).	507,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 6H), 6,53 – 6,36 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,85 – 5,73 (m, 1H), 3,60 (s, 3H).	548,25
N-(4-(4-amino-5-(3-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 4,2, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 6,5, 4,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).	494,3
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iltio)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,83 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 17,2, 10,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,2, 2,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,79 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 17,2 Hz, 6H).	510,10
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-ilamino)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,46-8,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,69 – 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,33-7,35 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,83-6,87 (m, 3H), 6,40-6,49 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,76-5,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).	493,30

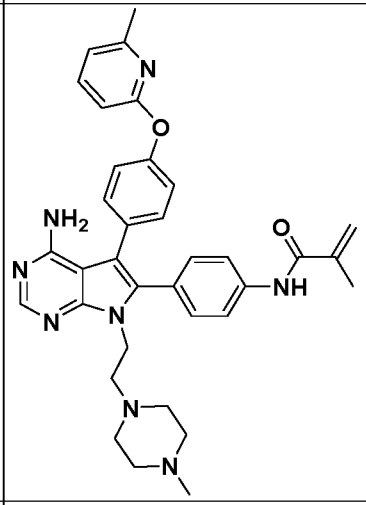
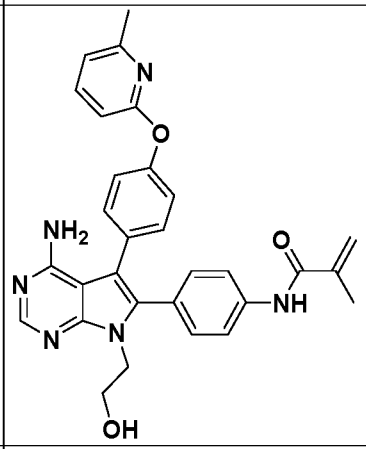
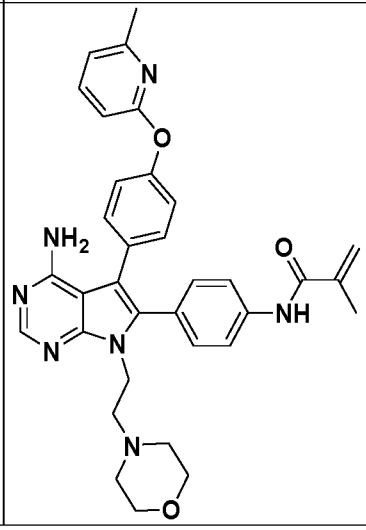
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(metil(pirimidin-2-il)amino)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,29-8,31 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,75-7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19-7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,64 - 6,69 (m, 1H), 6,42-6,49(m, 1H), 6,25-6,31 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,77-5,80 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 3,30 (s, 3H).	507,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-5-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	508,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 5H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,83 – 5,78 (m, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	478,10
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iltio)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,25 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).	480,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iltio)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,25 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	494,25

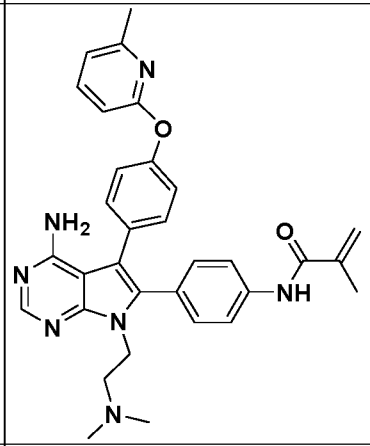
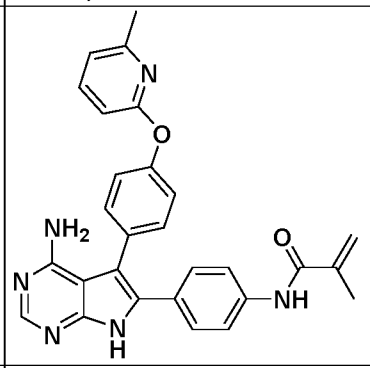
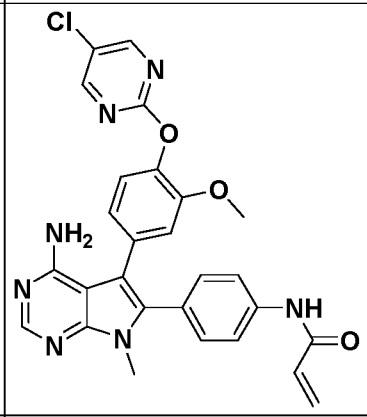
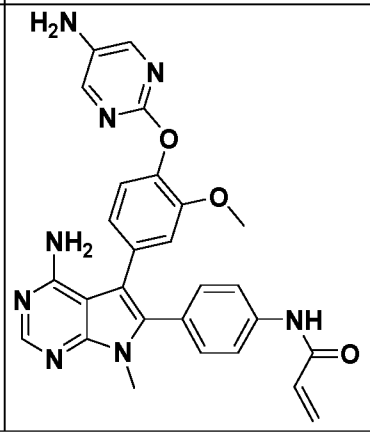
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-ilamino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,0, 2,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 4H).	463,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-ilamino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,02 – 7,52 (m, 5H), 7,22 (dd, *J* = 53,0, 7,6 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	477,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(metil(pirimidin-2-il)amino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,75 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 9,9, 2,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).	477,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(metil(pirimidin-2-il)amino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 8,9 Hz, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,75 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	491,30
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propionamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,98 – 6,92 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,34 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	494,21

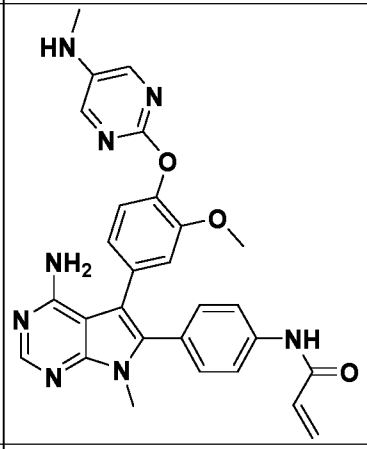
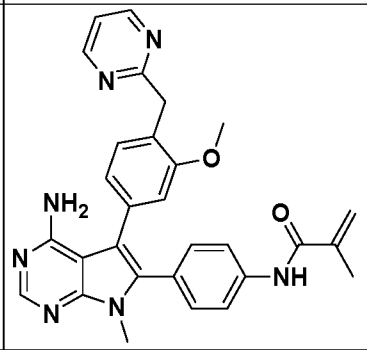
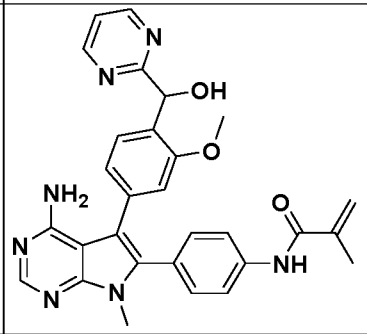
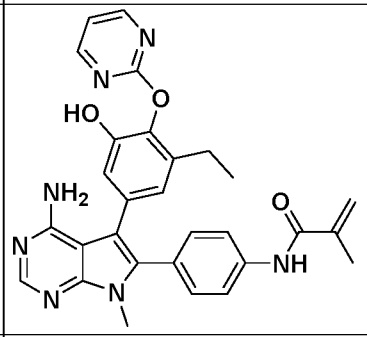
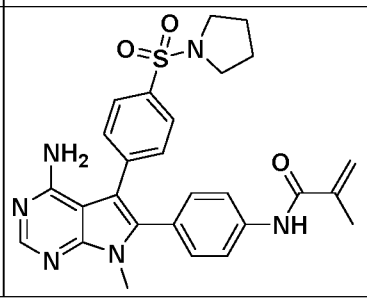
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propionamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,32 (d, J = 14,9 Hz, 5H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	508,22
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propionamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 5H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,33 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	466,25
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,57 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 17,0, 9,4 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 17,2, 2,5 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).	524,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 5,80 (t, J = 1,1 Hz, 2H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	508,30

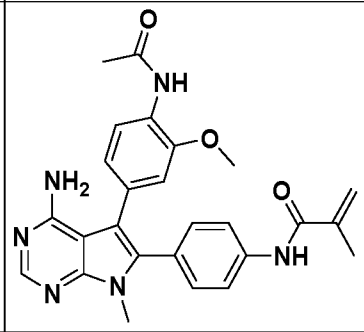
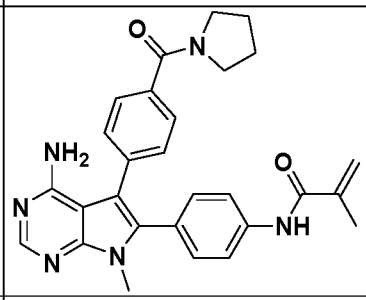
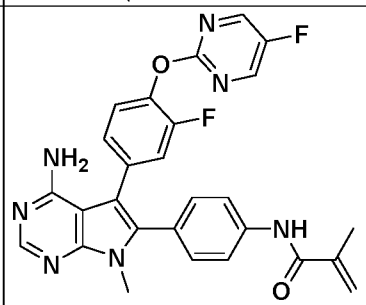
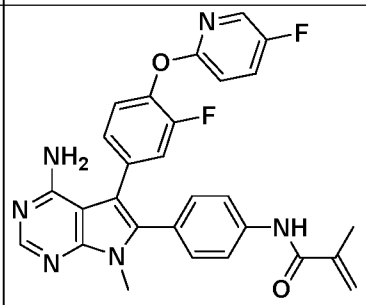
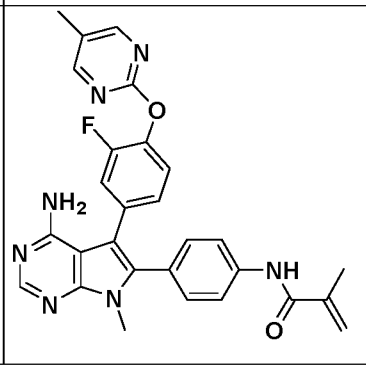
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 5H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,44 (dd, *J* = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H).	464,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-inamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 5H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H).	476,2
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 3H), 6,86 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	414,1
(E)-N-(4-(4-amino-5-(3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,90 – 6,74 (m, 4H), 6,17 – 6,08 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,88 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 3H).	414,15
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-inamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 3H), 6,86 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).	412,25

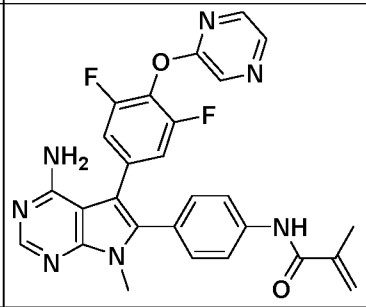
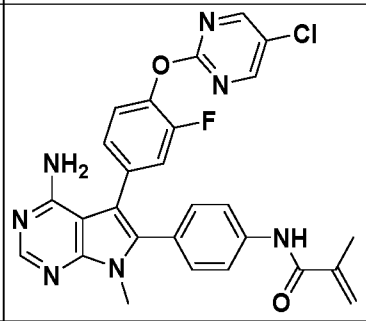
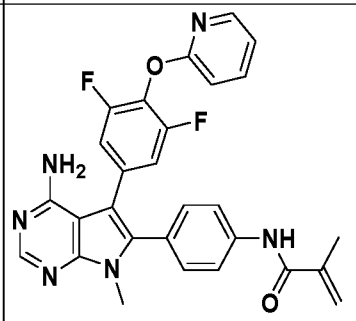
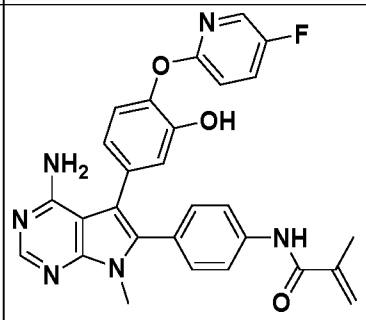
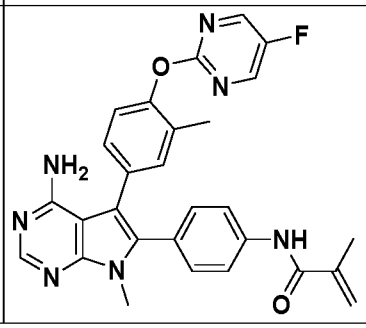
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(hidroxi(o-tolil)metil)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71-7,43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,22-7,43 (m, 7H), 6,46-6,48 (m, *J* = 8 Hz, 1H), 6,26-6,44 (m, 2H), 5,77-5,80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	518,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 5H), 6,43 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).	370,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	384,20
N-(4-(4-amino-7-etil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 3H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).	505,2
N-(4-(4-amino-7-(3-hidroxiciclobutil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 – 7,66 (m, 3H), 7,22 (t, *J* = 8,2 Hz, 5H), 7,11 – 6,95 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,33 – 4,00 (m, 1H), 3,82 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,87 (s, 2H).	547,25

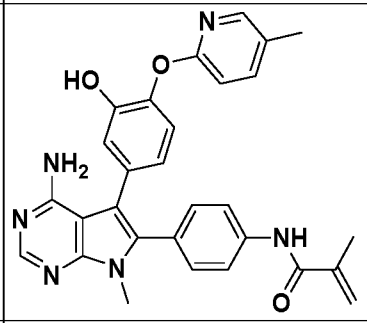
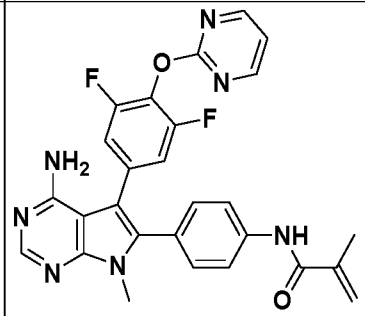
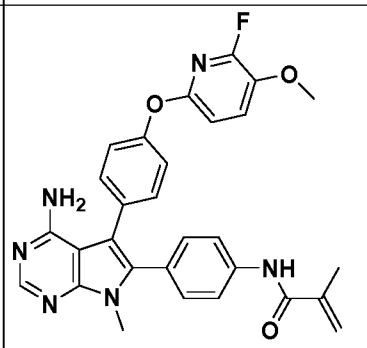
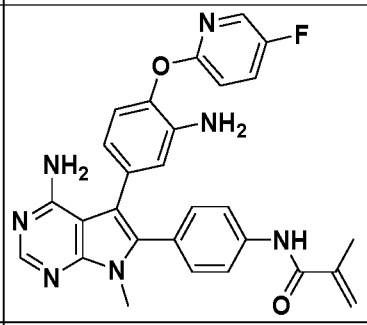
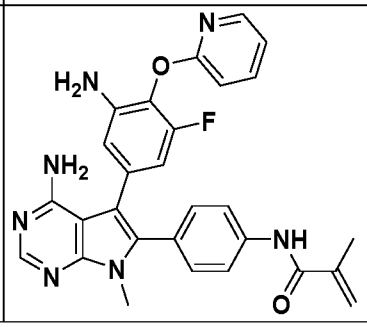
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (dt, *J* = 8,2, 3,4 Hz, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 8H), 2,09 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	603,3
N-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,82 – 5,77 (m, 1H), 5,53 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	521,20
N-(4-(4-amino-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-(2-morfolinoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,7, 3,5 Hz, 3H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 1,95 (s, 3H).	590,30

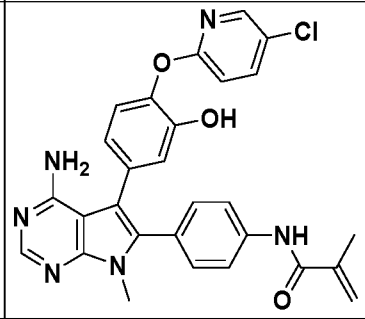
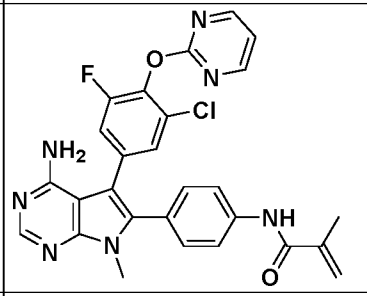
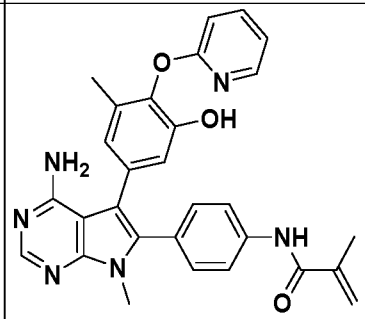
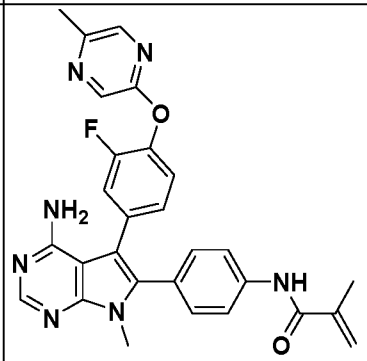
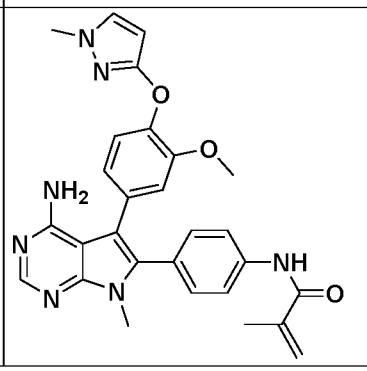
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,97 (s, 3H).	548,25
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	477,3
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m,1H), 6,59 – 6,31 (m, 1H), 6,30 – 6,26 (m, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,85 – 5,73 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).	528,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-aminopirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,81 – 7,58 (m, 2H), 7,48 – 7,20 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 1H), 6,35 – 6,22 (m, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 3H).	509,20

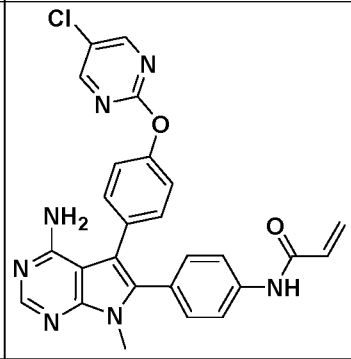
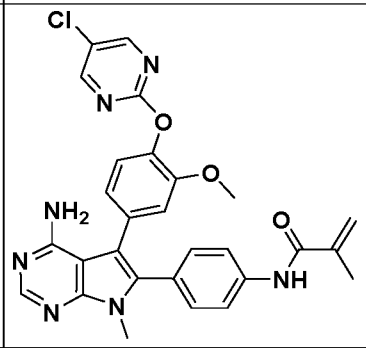
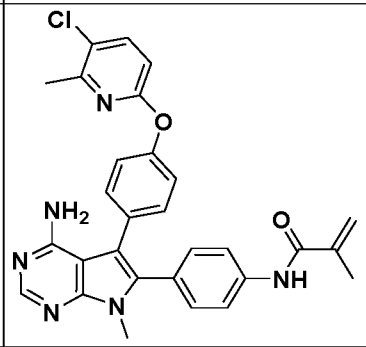
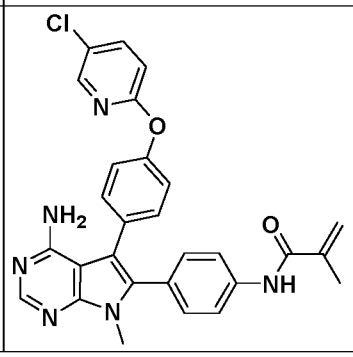
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(5-(metilamino)pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,70 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H).	523,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-ilmetil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,71-8,72 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,72 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,03-7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 5,53-5,81 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,57-3,58 (m, 6H), 1,95 (s, 3H).	506,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(hidroxi(o-tolil)metil)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,75-8,76 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,43-7,45 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,78-6,87 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,99-6,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,77-5,81 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	522,25
N-(4-(4-amino-5-(3-etil-5-hidroxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,64 (m, J = 19,1, 4,8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,85 – 7,63 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,92 – 6,48 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,39 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 1,02 - 0,91 (m, 3H).	522,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21 – 3,00 (m, 4H), 1,95 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,72 – 1,52 (m, 4H).	517,20

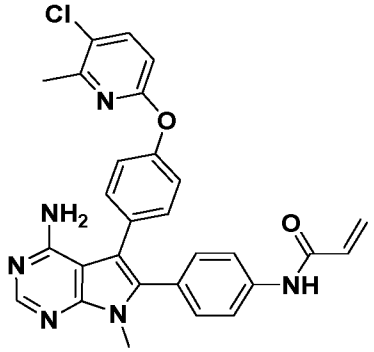
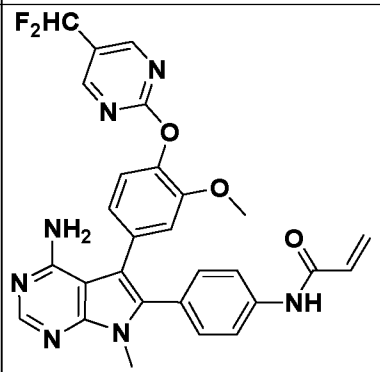
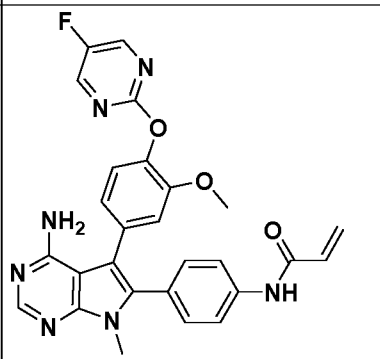
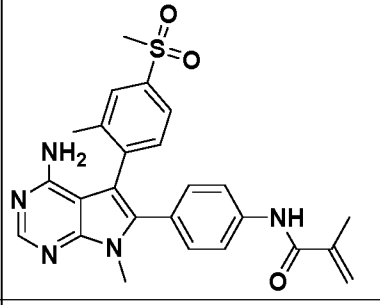
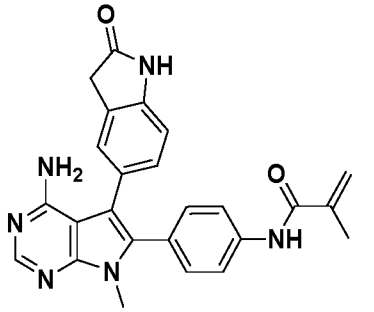
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-acetamido-3-metoxifenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,54 (m, 2H), 7,40 – 7,18 (m, 2H), 6,94 – 6,65 (m, 2H), 5,80 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,59 – 5,35 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	471,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,83 – 5,77 (m, 1H), 5,53 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (dt, *J* = 16,1, 6,5 Hz, 4H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,83 (dq, *J* = 18,0, 6,6 Hz, 4H).	481,35
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,6 Hz, 2H).	514,35
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 9,0, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	513,20
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,86 (m, 2H), 6,86 – 6,80 (m, 1H), 6,50 – 6,39 (m, 1H), 6,33 – 6,23 (m, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,82 – 5,75 (m, 1H), 3,65 – 3,54 (d, *J* = 23,2 Hz, 6H).	510,20

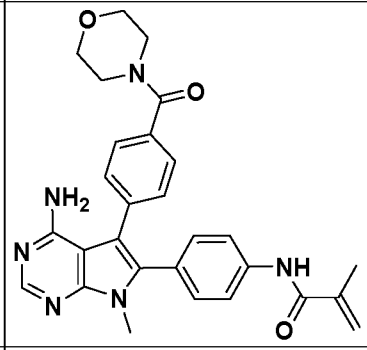
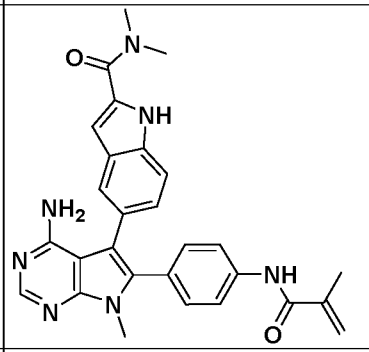
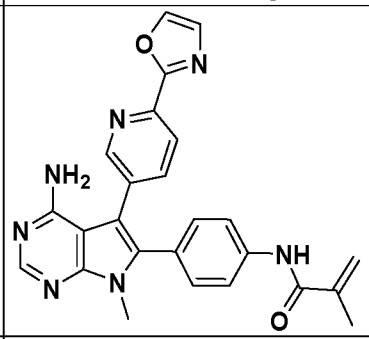
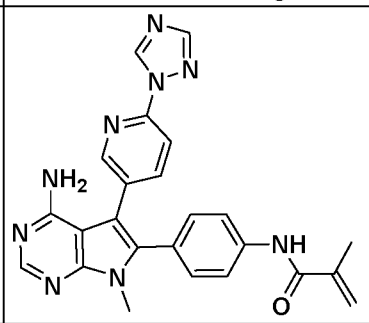
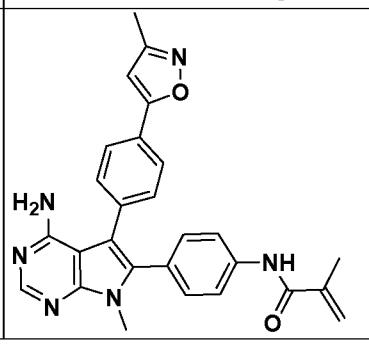
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	514,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 – 7,30 (m, 3H), 7,23 – 7,06 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	530,15
N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (td, *J* = 8,4, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	513,35
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3-hidroxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,23 – 8,10 (m, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	511,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)-3-metilfenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	509,20

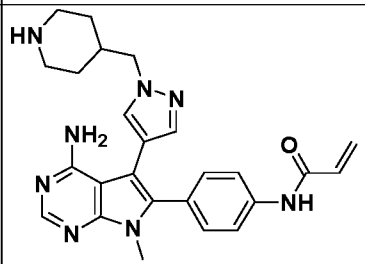
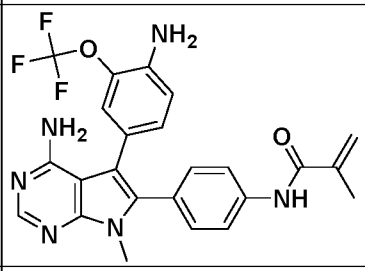
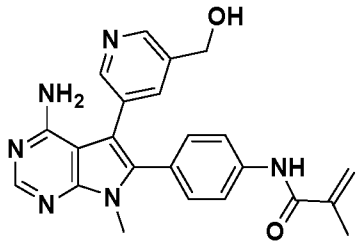
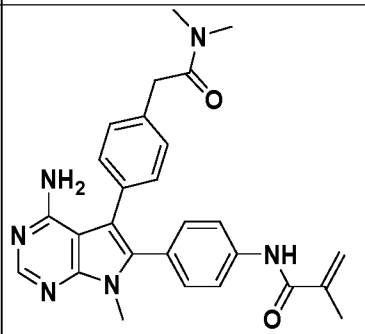
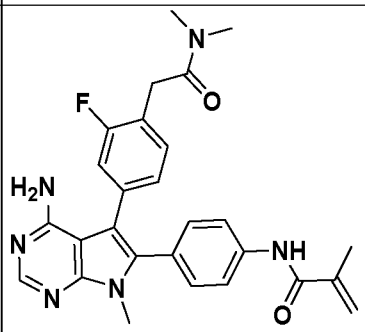
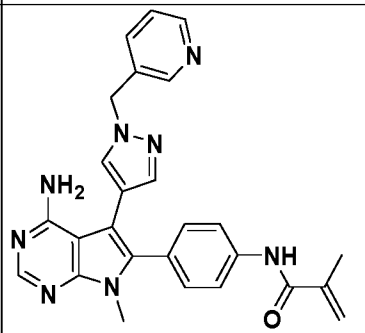
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-hidroxi-4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 9,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 0H), 7,73 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 2H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 13,8, 8,6 Hz, 2H), 6,94 – 6,76 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 3,1, 1,8 Hz, 3H).	507,20
N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	514,35
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 – 7,65 (m, 3H), 7,28 (m, *J* = 12,2, 8,3 Hz, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,99 – 6,71 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	525,15
N-(4-(4-amino-5-(3-amino-4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,96 (s, 3H).	510,20
N-(4-(4-amino-5-(3-amino-5-fluoro-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,25 – 8,07 (m, 2H), 7,91 – 7,70 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 – 6,99 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,24 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	510,20

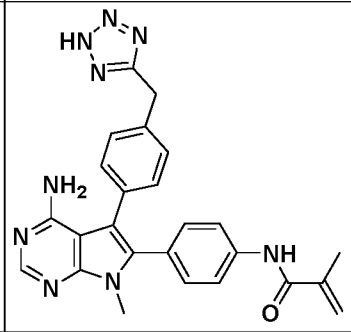
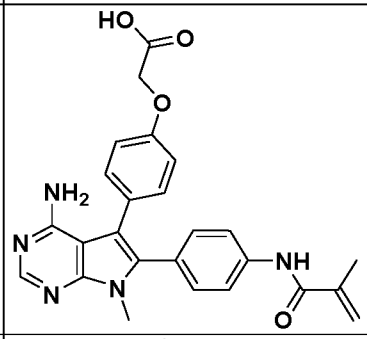
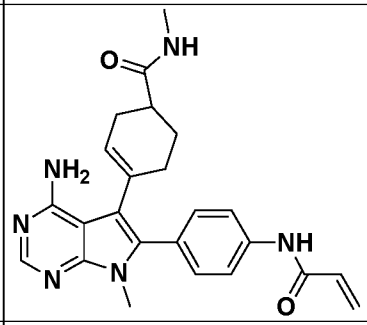
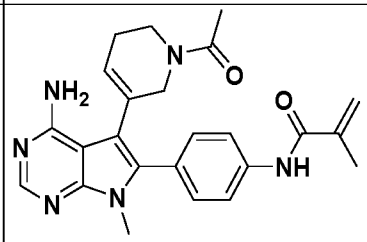
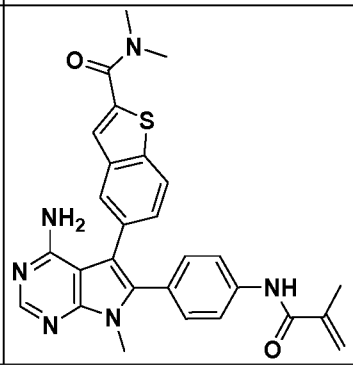
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-3-hidroxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,25 – 8,10 (m, 2H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 11,6, 8,6 Hz, 2H), 7,07 – 6,92 (m, 2H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,60 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 3,3 Hz, 3H).	527,30
N-(4-(4-amino-5-(3-cloro-5-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	530,15
N-(4-(4-amino-5-(3-hidroxi-5-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,21 – 8,06 (m, 2H), 7,76 (p, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 3H), 7,32 (dd, *J* = 16,8, 8,4 Hz, 2H), 7,11 – 6,88 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 49,6, 10,1 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 2,15 – 1,89 (m, 6H).	507,30
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-metilpirazin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 3H), 7,19 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	510,20
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 3H).	510,45

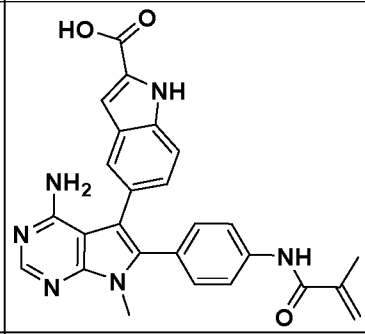
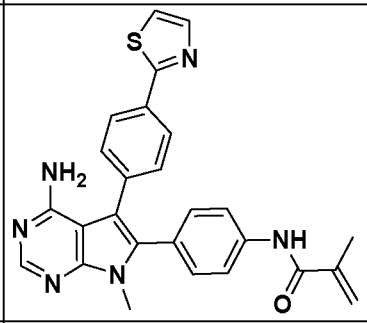
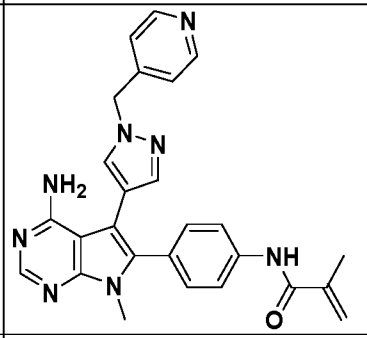
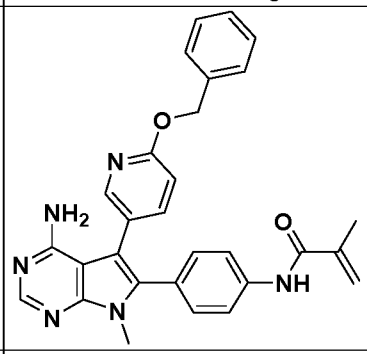
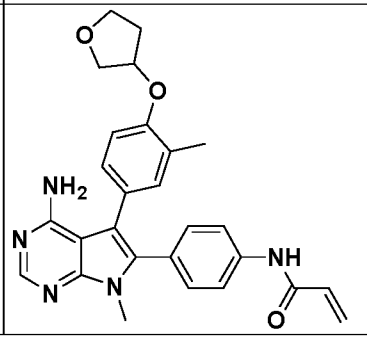
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 4H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 17,2, 10,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,2, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H).	498,10
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,58 (d, J = 14,3 Hz, 6H), 1,96 (s, 3H).	542,15
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloro-6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	525,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,34 – 8,09 (m, 2H), 8,09 – 7,89 (m, 1H), 7,78 – 7,57 (m, 2H), 7,35 – 7,20 (m, 4H), 7,21 – 7,04 (m, 3H), 5,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 5,54 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	511,15

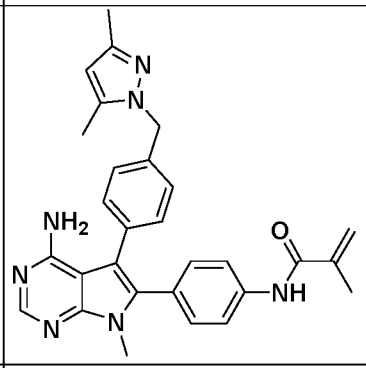
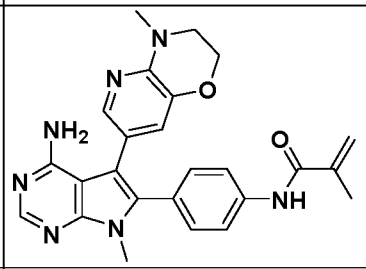
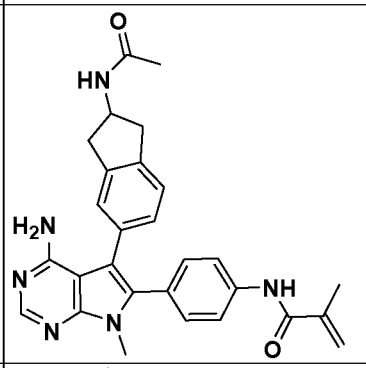
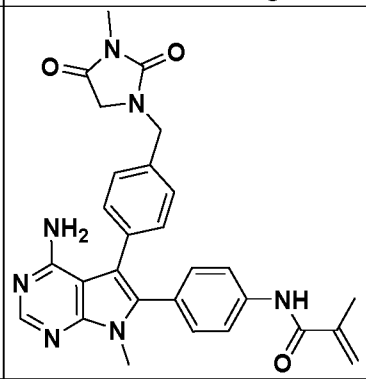
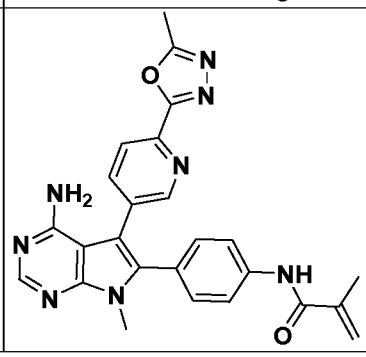
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-cloro-6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	511,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-(difluorometil)pirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 0H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,78 (dd, *J* = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).	544,2
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).	512,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).	476,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).	439,3

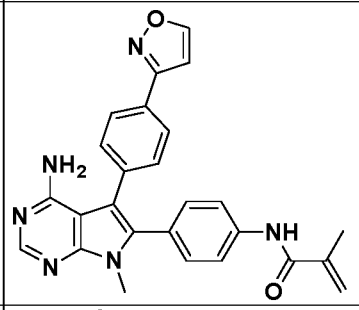
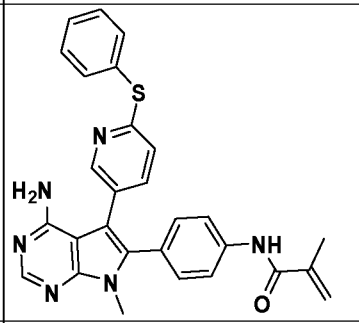
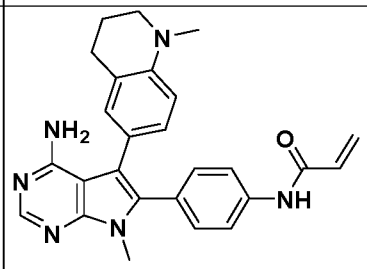
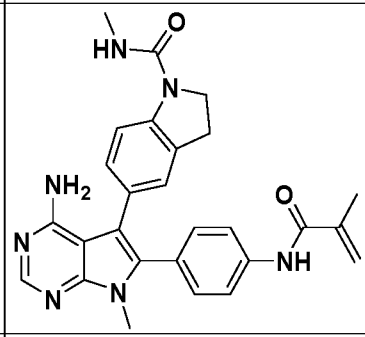
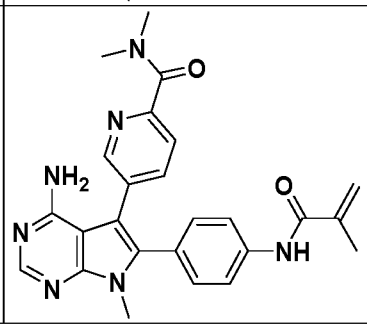
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 11H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	497,20
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 1,93 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	494,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	452,1
N-(4-(5-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,17 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	452,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	465,30

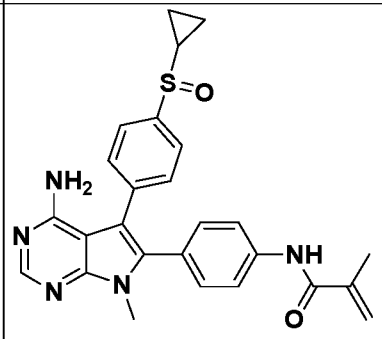
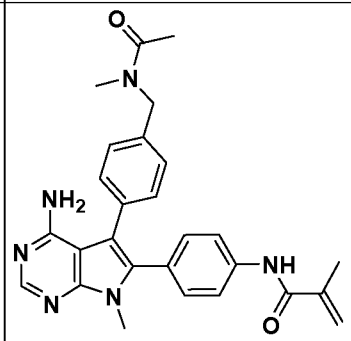
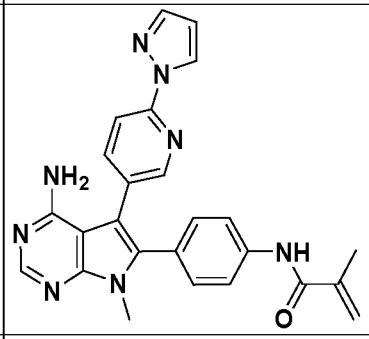
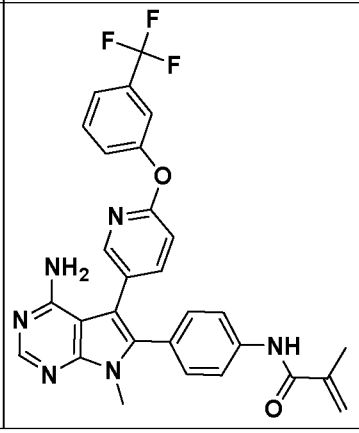
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (s, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 6,48 (dd, *J* = 17,0, 9,4 Hz, 2H), 8,85 (dd, *J* = 17,0, 2,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 2H), 3,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,20 – 2,01 (m, 1H), 1,81 – 1,61 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,55 – 1,23 (m, 2H).	457,3
N-(4-(4-amino-5-(4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	483,15
N-(4-(4-amino-5-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 – 8,17 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 1,95 (s, 3H).	415,2
N-(4-(4-amino-5-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,22 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	469,20
N-(4-(4-amino-5-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 5,91 –5,81 (s, 2H), 5,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	487,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,52 – 8,43 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).	465,4

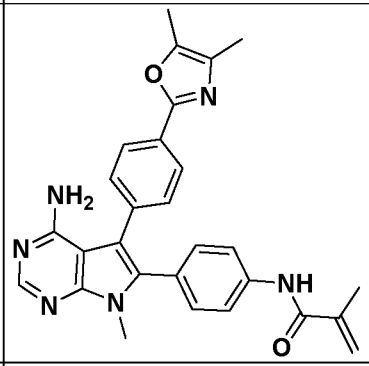
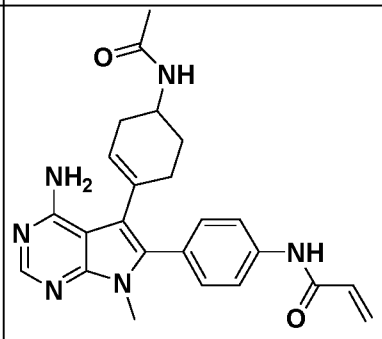
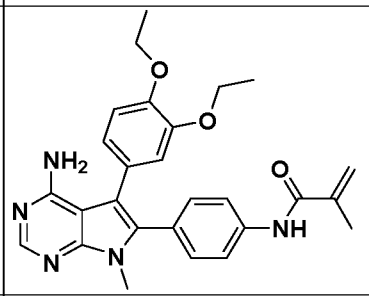
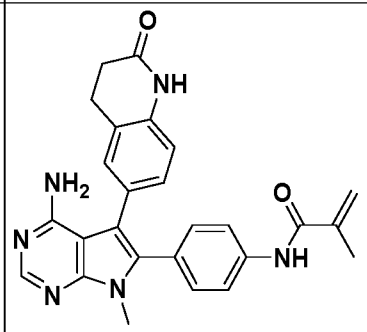
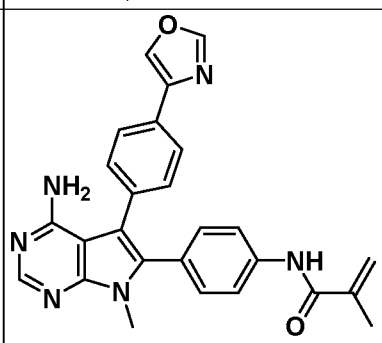
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,20 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,04 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 15,8 Hz, 1H).	466,20
Ácido 2-(4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi) acético		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	458,40
4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 5,9 Hz, 3H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,48 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 2H), 6,30 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,83 – 5,74 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,57 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,45 (q, J = 6,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,65 (d, J = 6,2 Hz, 2H).	431,25
N-(4-(5-(1-acetil-1.2.5.6-tetrahidropiridin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 8,4 Hz, 2H), 6,35 (s, 2H), 6,05 – 5,81 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,78 (d, J = 34,2 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,9 Hz, 4H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 27,7 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 1,55 (s, 2H).	431,25
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilbenzo[b]tiofene-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).	511,2

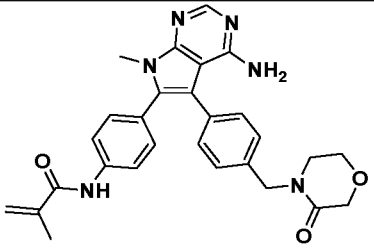
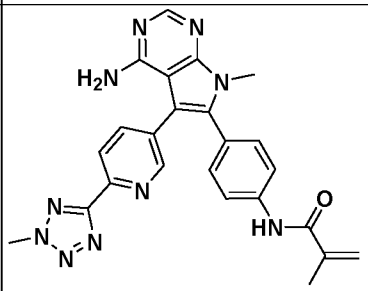
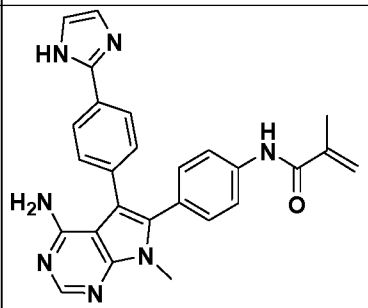
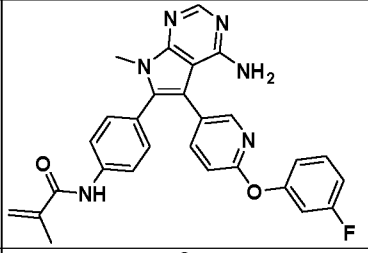
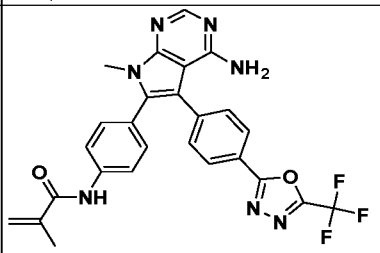
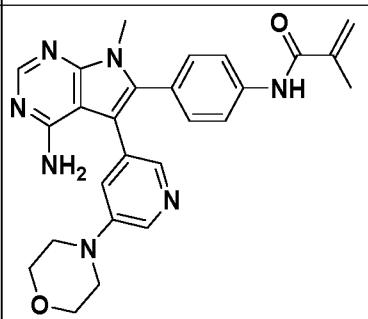
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
Ácido 5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxílico		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 – 12,25 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,85 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H).7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,01 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 2H), 6,20 – 5,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 5,60 – 5,40 (s, 1H), 3,65 (t, *J* = 1,5 Hz,3H), 1,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	467,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(tiazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* = 18,0, 8,0 Hz, 4H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H).	467,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,54 – 8,48 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	465,2
N-(4-(4-amino-5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,25 (m, 7H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	491,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,81 – 5,74 (m, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,72 (m, 4H), 3,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 2,19 (dt, *J* = 14,5, 7,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H).	470,30

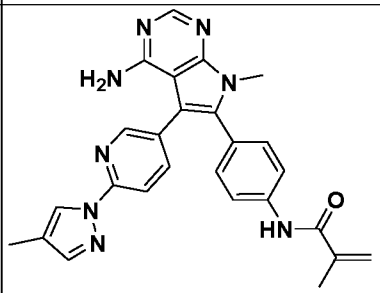
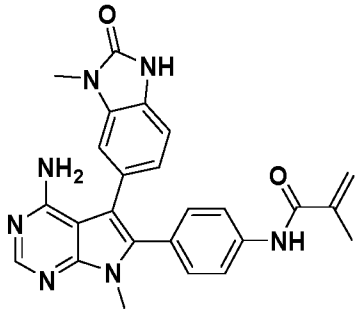
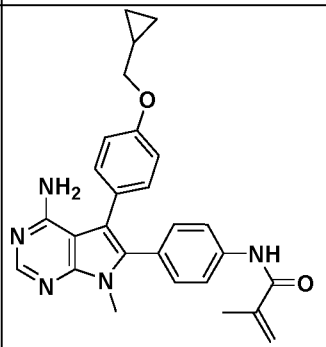
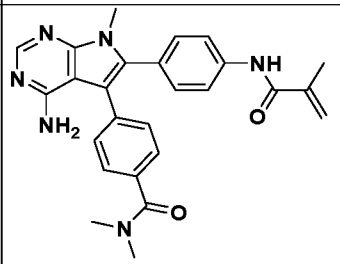
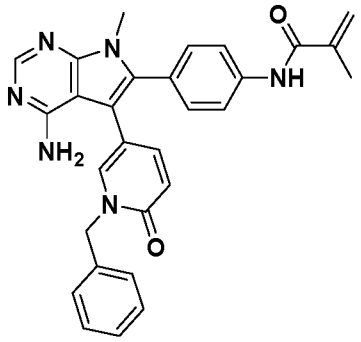
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,99 – 5,75 (s, 3H), 5,55 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,95 (s, 3H).	492,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3.2-b][1.4]oxazin-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	456,35
N-(4-(5-(2-acetamido-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,45 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,14 (td, *J* = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 2,72 (td, *J* = 15,1, 5,8 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).	481,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((3-metil-2.4-dioxoimidazolidin-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 6H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	510,2
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(5-metil-1.3.4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	467,35

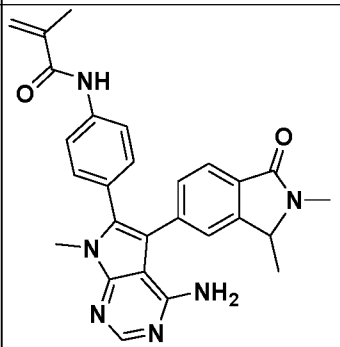
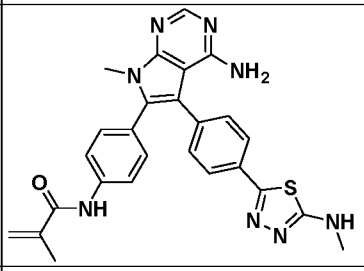
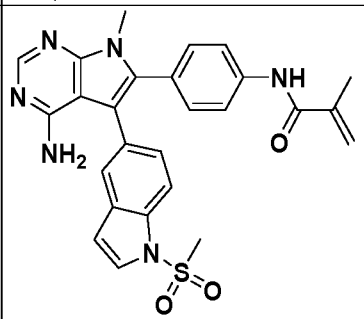
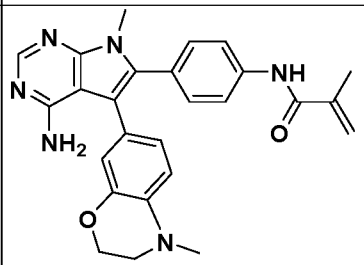
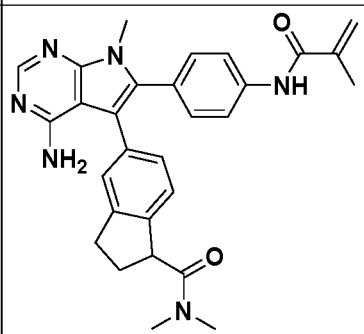
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(isoxazol-3-il)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,15 – 5,75 (s, 3H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	451,2
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(feniltio)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,49 (dt, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 4H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	493,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-metil-1.2.3.4-tetrahidroquinolin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,87 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H).	439,20
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilindolina-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,07 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	482,30
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilpicolinamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 9,9 Hz, 3H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,16 – 6,10 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 1,95 (s, 3H).	456,25

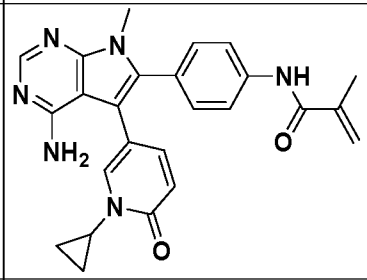
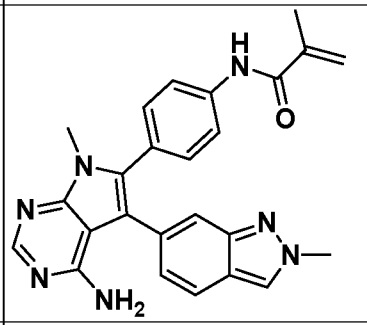
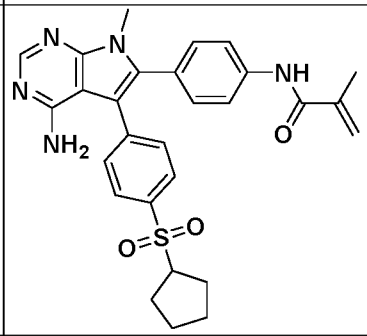
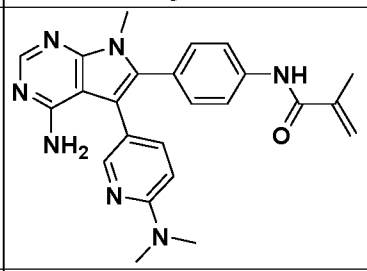
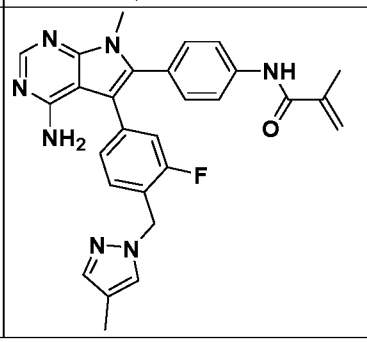
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopropilsulfinil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,07 – 0,81 (m, 4H).	472,1
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((N-metilacetamido)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 5H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,63 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,04 (s, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H).	469,25
N-(4-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	451,1
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(3-(trifluorometil)fenoxi)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	545,25

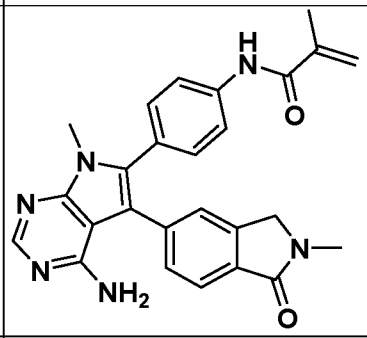
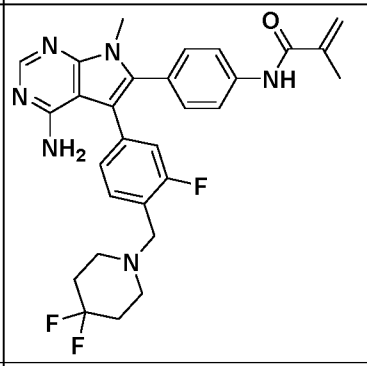
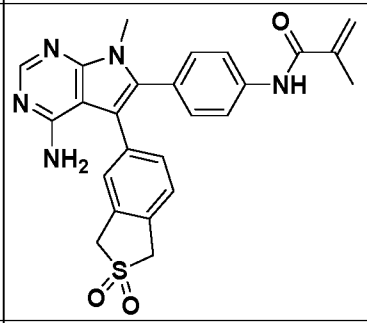
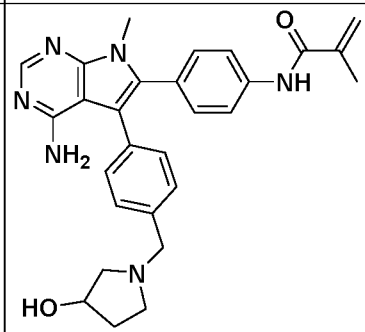
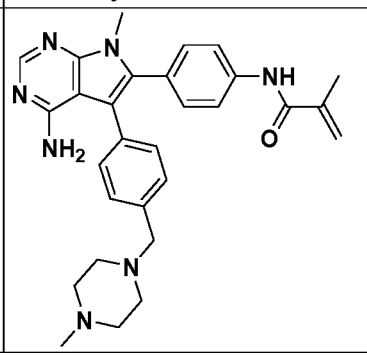
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(4.5-dimetiloxazol-2-il)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 5,82 – 5,77 (m, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	479,25
N-(4-(5-(4-acetamidociclohex-1-enil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,36 – 6,21 (m, 3H), 5,80 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 1H).	431,15
N-(4-(4-amino-5-(3,4-dietoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).	472,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-oxo-1.2.3.4-tetrahidroquinolin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	453,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(oxazol-4-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	451,35

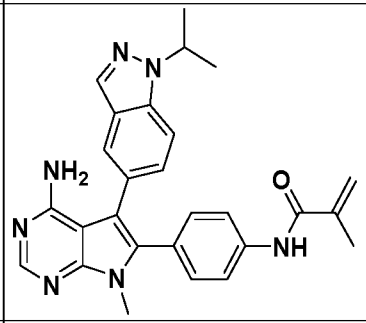
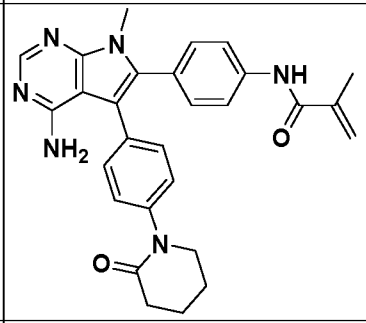
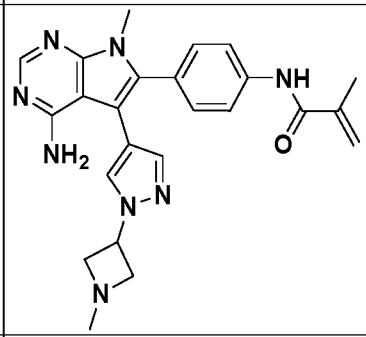
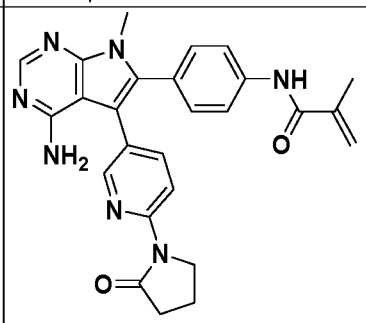
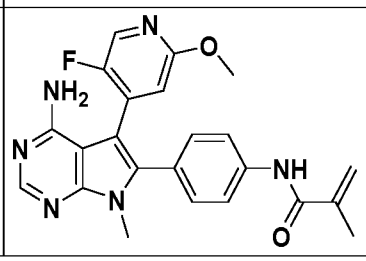
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((3-oxomorfolino)metil) fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 18,7 Hz, 6H), 6,12 – 5,75 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,15(s, 2H), 3,91 – 3,75 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).	497,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,08 (s, 0H), 1,95 (s, 3H).	467,30
N-(4-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 5,97 – 5,90 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	450,30
N-(4-(4-amino-5-(6-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,11 (dt, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dq, J = 8,3, 3,5, 2,3 Hz, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	495,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(5-(trifluorometil)-1.3.4-oxadiazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 2H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,04 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	520,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(5-morfolinopiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,16 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,96 (s, 3H).	470,20

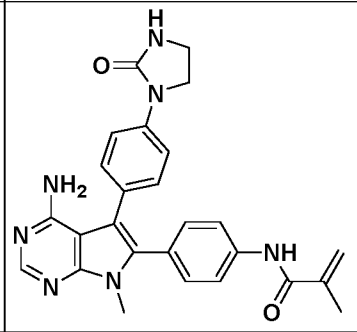
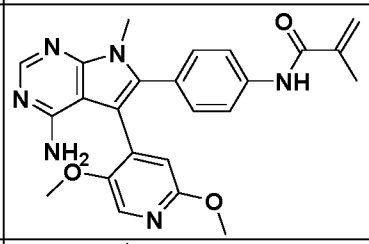
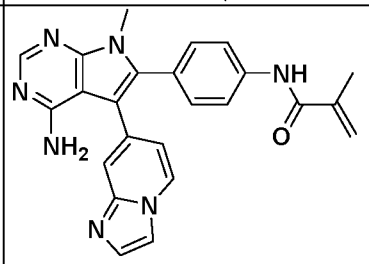
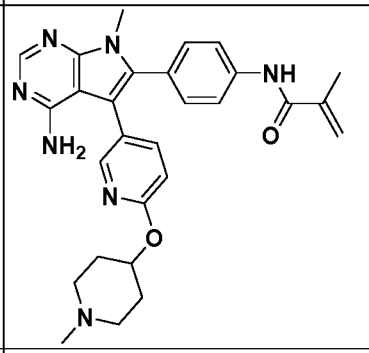
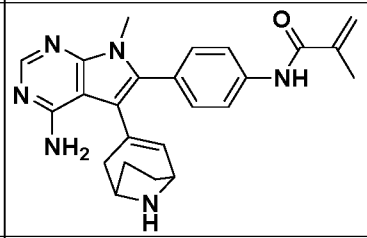
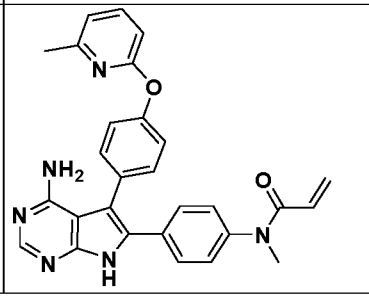
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,10 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	465,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	454,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,20 (ddd, *J* = 12,5, 7,9, 5,0 Hz, 1H), 0,61 – 0,52 (m, 2H), 0,32 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 2H).	454,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 6,02 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	455,20
N-(4-(4-amino-5-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 7H), 6,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,08 – 2,03 (m, 3H).	491,30

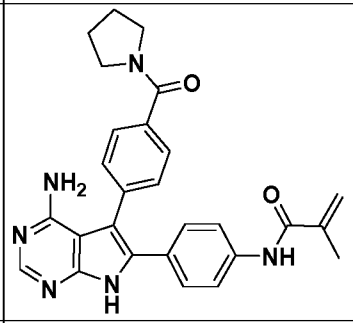
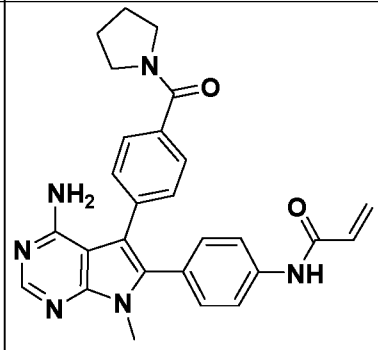
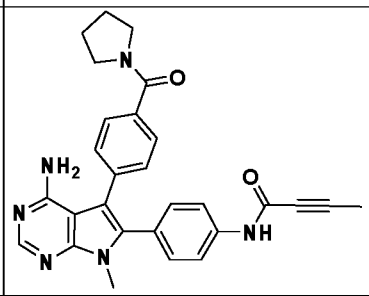
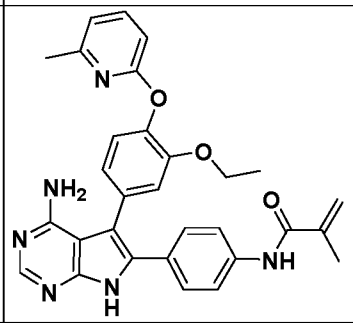
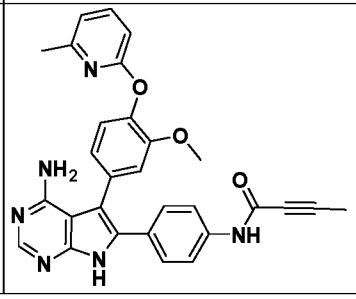
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(2,3-dimetil-1-oxoisoindolin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (td, *J* = 7,5, 6,9, 1,7 Hz, 3H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,50 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).	467,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(5-(metilamino)-1.3.4-tiadiazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 4H), 7,33 – 7,25 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	497,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(metilsulfonil)-1H-indol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,51 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,93 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	501,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1.4]oxazin-7-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,24 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,35 – 1,07 (m, 2H).	455,30
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indene-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 – 6,98 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (s, 4H), 2,94 (dt, *J* = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,98 (dt, *J* = 16,0, 8,3 Hz, 3H).	495,3

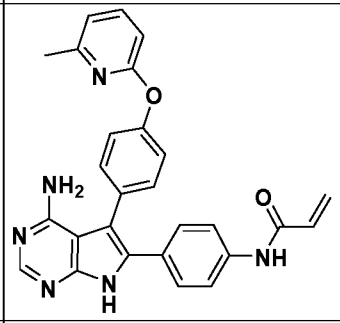
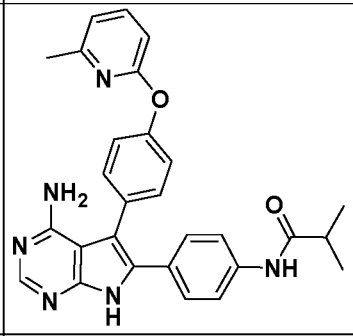
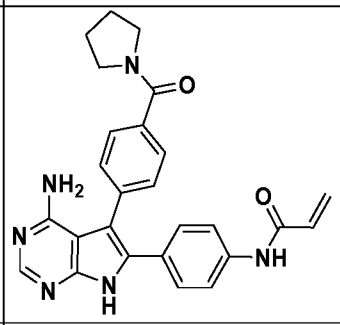
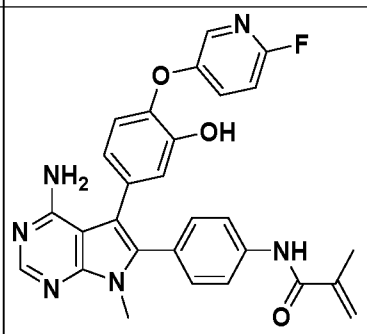
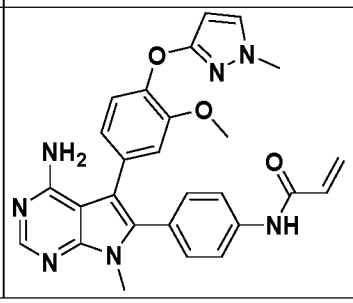
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,7, 3,0 Hz, 3H), 7,30 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,55 (q, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (tt, *J* = 7,6, 4,2 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,12 – 1,02 (m, 2H), 0,70 – 0,61 (m, 2H).	441,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-2H-indazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 3H), 7,42 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 5,78 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,93 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	438,15
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopentilsulfonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 6,01 (s, 0H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 1,57 (q, *J* = 6,7, 6,1 Hz, 4H).	516,25
N-(4-(4-amino-5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 1,95 (s, 3H).	428,35
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 5,92 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	496,35

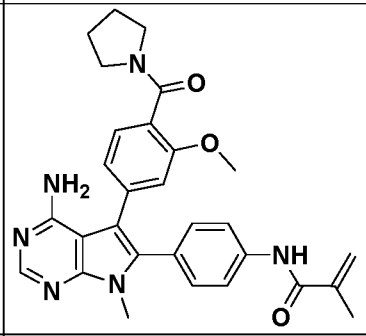
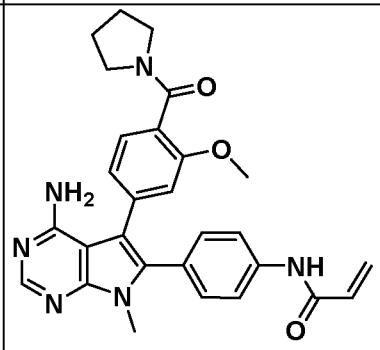
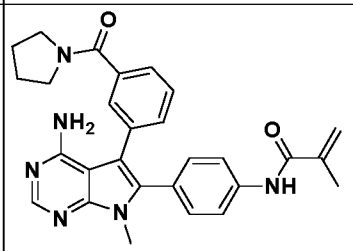
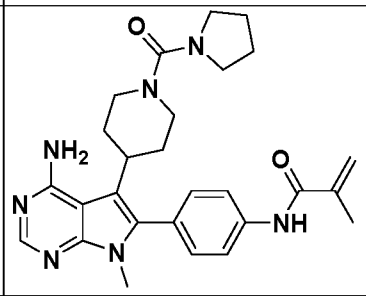
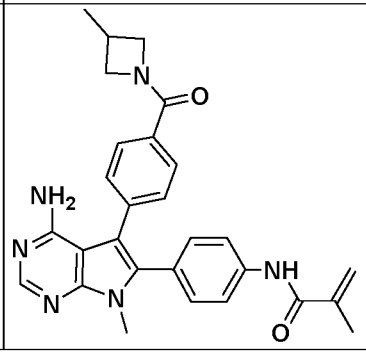
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,79–5,76 (s, 2H), 5,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	453,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((4.4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 5H), 3,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 2,07 – 1,95 (m, 7H).	535,40
N-(4-(4-amino-5-(2.2-dioxido-1.3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	474,15
N-(4-(4-amino-5-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 4H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,67 (dd, *J* = 9,6, 6,2 Hz, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,40 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 9,8, 3,6 Hz, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 4H), 1,65 – 1,41 (m, 1H).	483,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 18,2 Hz, 5H), 3,03 (s, 4H), 2,69 (s, 7H), 2,04 (s, 3H).	496,35

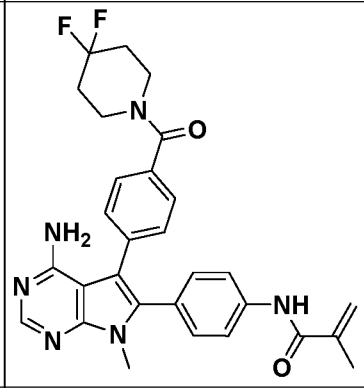
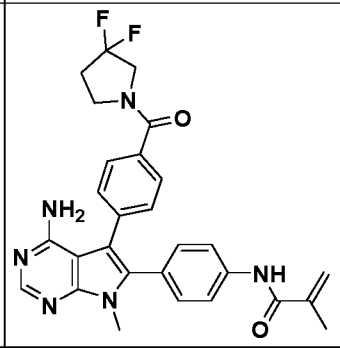
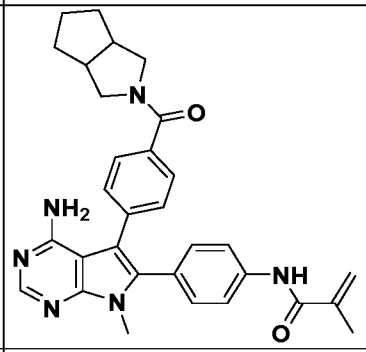
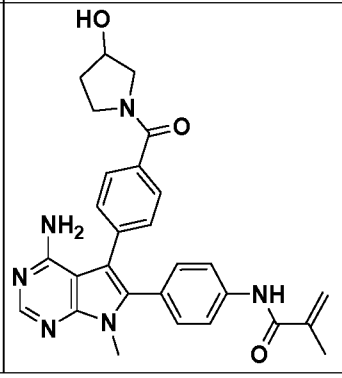
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,97 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).	466,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,41 – 7,21 (m, 6H), 5,85 (m, 2H), 5,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 5H), 2,55 – 2,31 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,91 – 1,77 (m, 4H).	481,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,38 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,87 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 – 3,45 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	443,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,75 – 7,63 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,04 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H).	468,35
N-(4-(4-amino-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	433,20

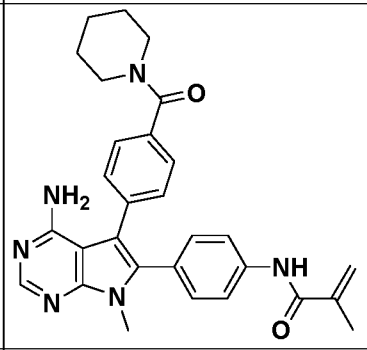
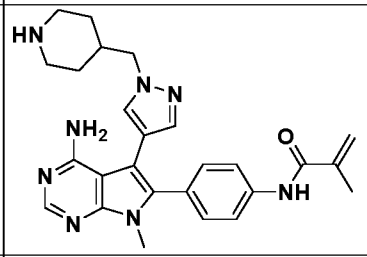
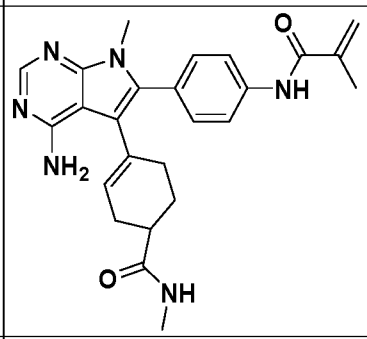
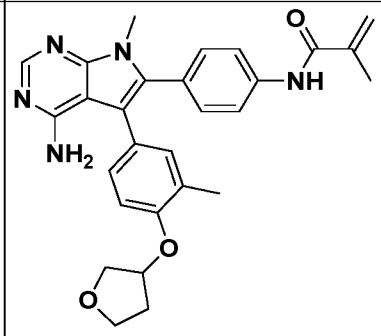
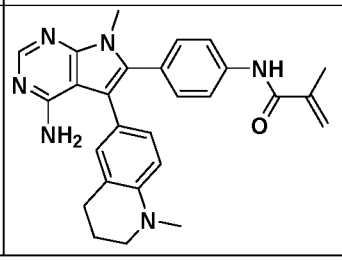
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 9,2, 6,6 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).	468,30
N-(4-(4-amino-5-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 1,95 (s, 3H).	445,25
N-(4-(4-amino-5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 6,63 (dd, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	424,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,95 (tt, *J* = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,66 (dd, *J* = 12,9, 5,5 Hz, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 5H), 1,99 – 1,93 (m, 5H), 1,69 (ddt, *J* = 14,5, 9,2, 4,8 Hz, 2H).	498,25
N-(4-(4-amino-5-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,37 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,31 – 2,12 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,30 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H).	415,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 4H), 6,84-6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,17-6,18 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).	477,35

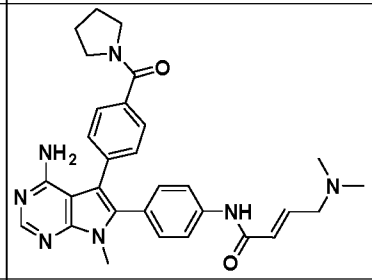
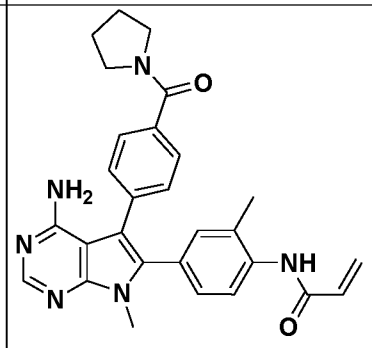
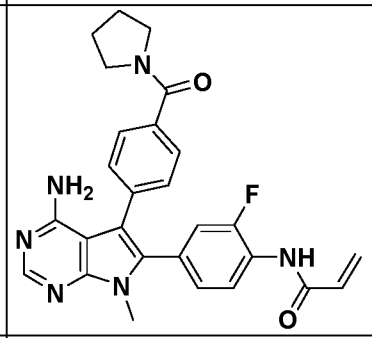
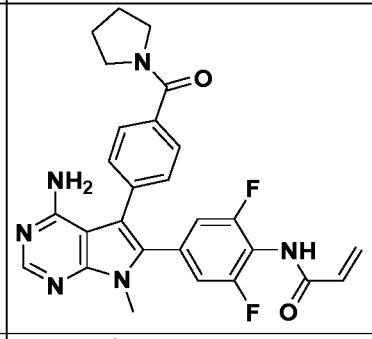
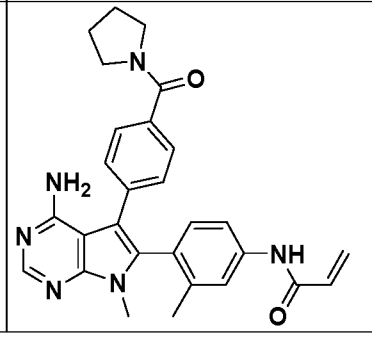
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,48 (dt, J = 11,2, 6,4 Hz, 4H), 1,96 – 1,81 (m, 7H).	467,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 6,8 Hz, 4H), 6,44 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,2, 2,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (dt, *J* = 17,8, 6,6 Hz, 4H), 1,84 (ddd, *J* = 17,8, 12,8, 6,8 Hz, 4H).	467,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-inamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,59 –7,61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,47-7,49 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,26 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16-3,45 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,82-1,86 (m, 4H).	479,25
N-(4-(4-amino-5-(3-etoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,23 – 1,13 (m, 3H).	521,25
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-inamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,07 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	505,25

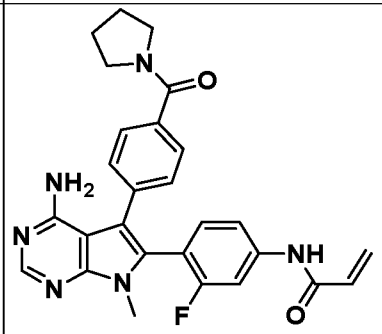
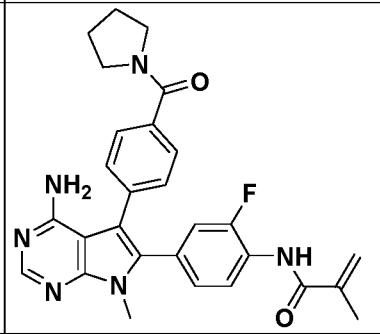
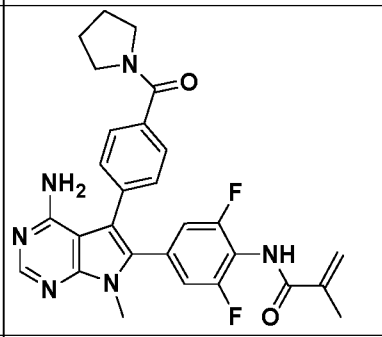
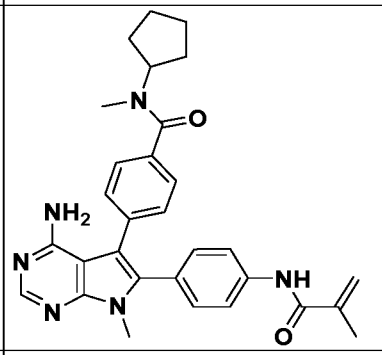
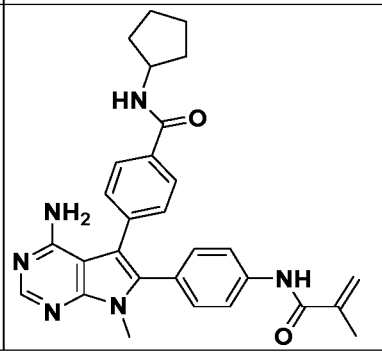
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).	463,4
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)isobutiramida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 2,59 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).	479,4
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	453,30
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)-3-hidroxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,23 – 8,10 (m, 2H), 7,81 – 7,71 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	511,20
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,60 (m, 3H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (m, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,45 (m, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,21 – 6,12 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (d, J = 9,0 Hz, 6H).	496,20

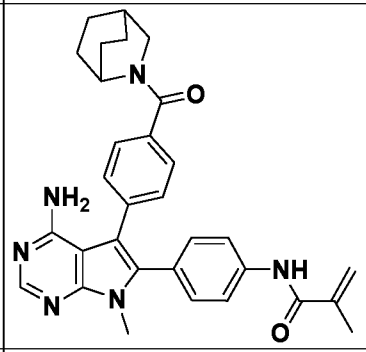
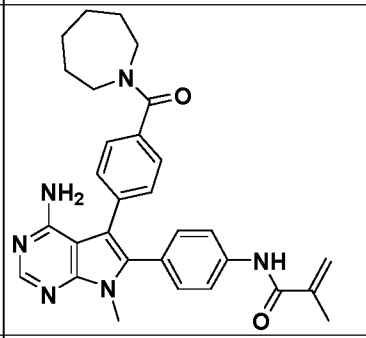
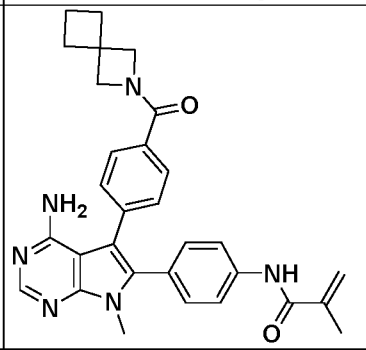
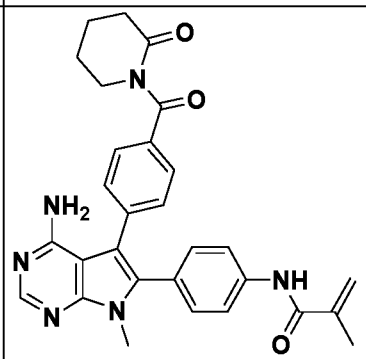
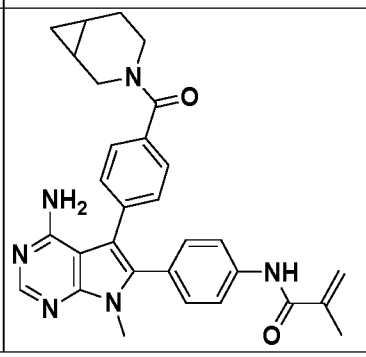
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H) , 6,11 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,63 (d, J = 12,4 Hz, 6H), 3,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H).	511,35
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,78 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 3,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,82 (dq, *J* = 19,6, 7,0 Hz, 4H).	497,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 2H).	481,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,38 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,60 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 3,05 (s, 1H), 2,73 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,72 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 1,68 – 1,49 (m, 4H).	488,25,
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	481,20

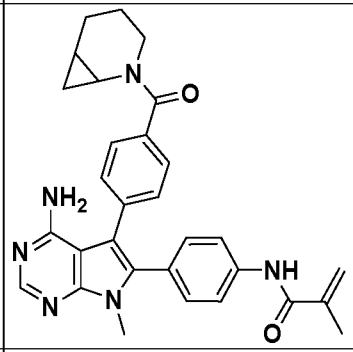
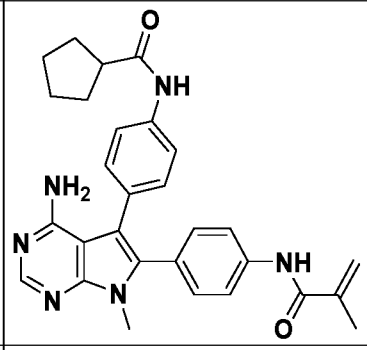
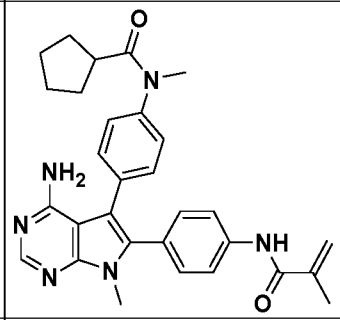
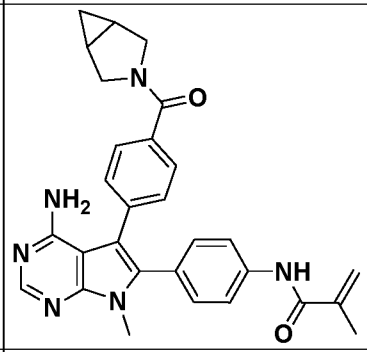
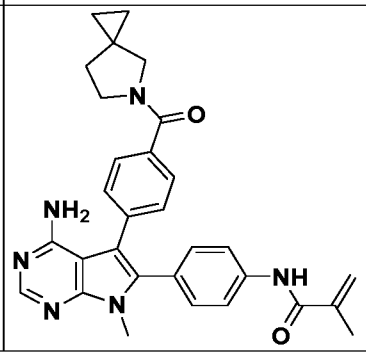
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(4.4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,09 – 1,97 (m, 4H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	531,20
N-(4-(4-amino-5-(4-(3.3-difluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,50 – 2,32 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	517,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 4H), 5,93 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,84 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,20 (m, 3H).	521,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 4H), 5,80 (s, 3H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 27,0, 3,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 36,6 Hz, 1H) , 3,66 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 5H).	497,35

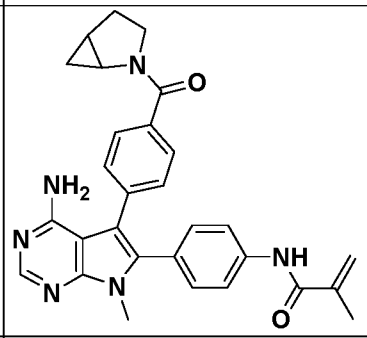
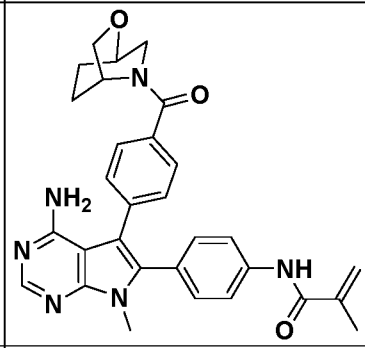
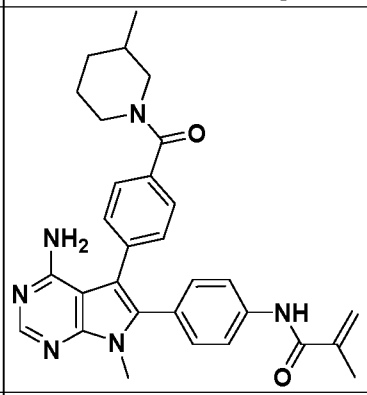
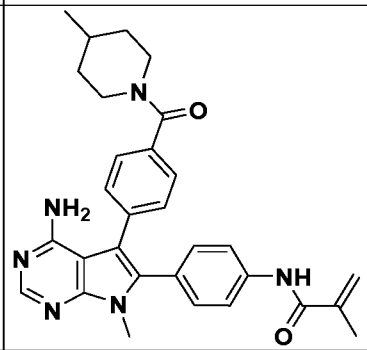
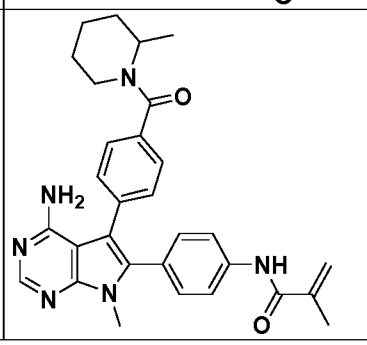
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 4H), 5,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,68 – 3,36 (m, 7H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,51 (s, 4H).	495,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 2,96 (td, *J* = 12,9, 3,0 Hz, 2H), 2,16 (ddd, *J* = 11,4, 7,6, 3,9 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,55 – 1,25 (m, 2H).	471,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 3H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,45 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H).	445,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,94 – 3,72 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,20 (dq, *J* = 14,5, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H).	484,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-metil-1.2.3.4-tetrahidroquinolin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,58 (s, 3H) 3,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,87 (p, *J* = 6,2 Hz, 2H).	453,40

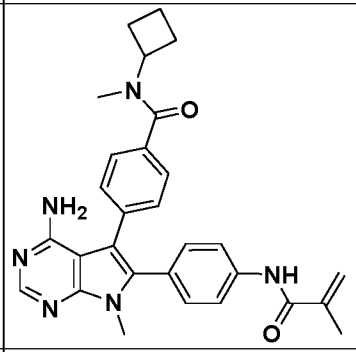
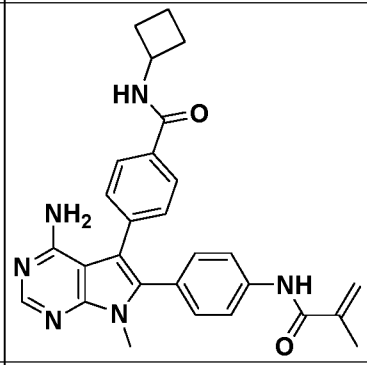
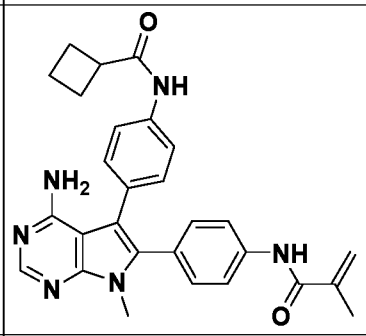
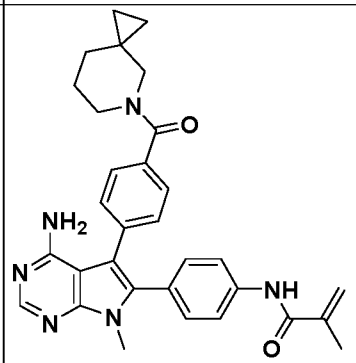
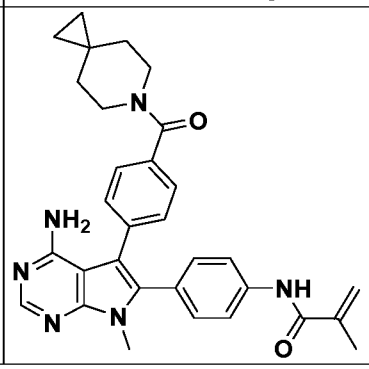
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(E)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 4H), 6,74 (dt, J = 15,5, 5,8 Hz, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (dt, J = 17,9, 6,6 Hz, 4H), 3,28 (s, 1H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,89 – 1,78 (m, 4H).	524,45
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 2H), 3,43 (dt, J = 21,9, 6,5 Hz, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (dq, J = 18,5, 7,1 Hz, 4H).	481,45
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluorofenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (dt, J = 19,1, 6,5 Hz, 4H), 1,85 (dp, J = 18,1, 6,7 Hz, 4H).	485,1
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2.6-difluorofenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,55 – 6,40 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 17,2, 1,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,48 (q, J = 9,0, 6,9 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 4H).	503,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 6,3 Hz, 7H), 1,91 (s, 3H), 1,83 (dt, J = 18,0, 6,5 Hz, 4H).	481,2

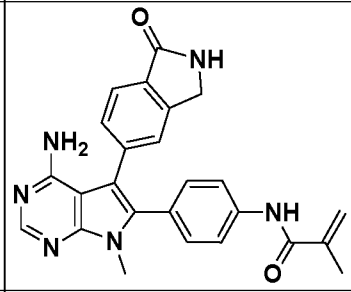
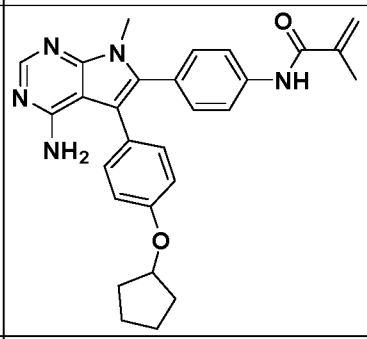
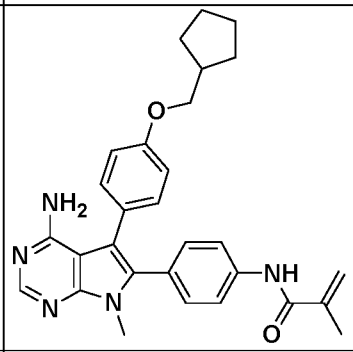
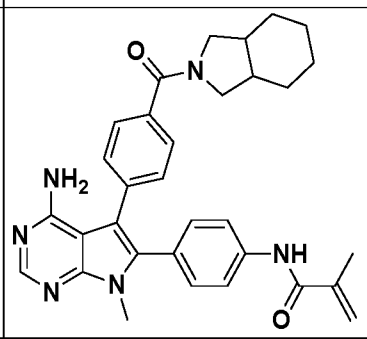
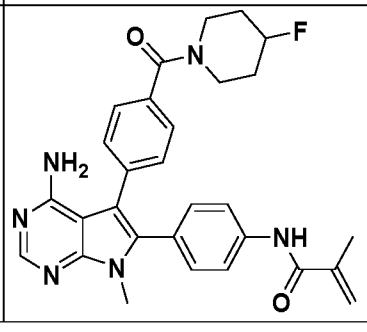
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,43 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,82 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (dt, *J* = 18,4, 6,6 Hz, 4H), 1,83 (dq, *J* = 12,9, 6,8 Hz, 4H).	485,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,44 (dt, *J* = 16,9, 6,5 Hz, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,84 (dq, *J* = 18,5, 7,0 Hz, 4H).	499,2
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2.6-difluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,44 (dt, *J* = 19,8, 6,5 Hz, 4H), 3,33 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,84 (dq, *J* = 18,4, 6,7 Hz, 3H).	517,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclopentil-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 4H), 6,33 – 5,71 (s, 3H), 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,99 – 3,92 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,90 – 1,58 (s, 6H), 1,57 – 1,33 (s, 2H).	509,4
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclopentilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,31 – 5,45(s, 4H), 4,22 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz,3H), 1,87 (s, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,53 (q, *J* = 11,7, 8,4 Hz, 4H).	495,35

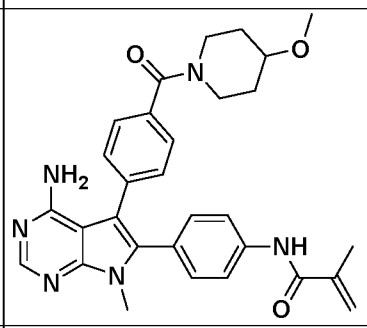
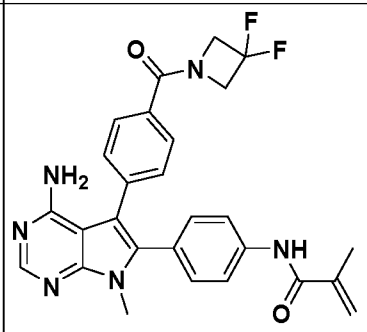
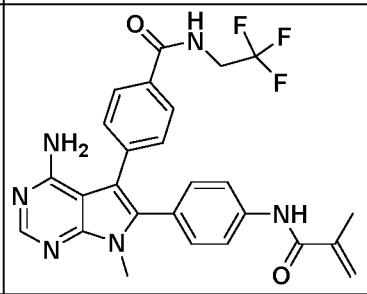
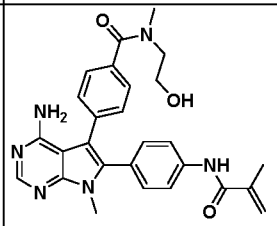
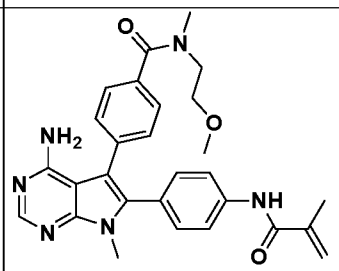
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,28 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 2,08 – 2,02 (m, 4H), 1,92 (s, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 6H).	521,40
N-(4-(4-amino-5-(4-(azepano-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 4H), 5,93 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,55 (s, 6H).	509,4
N-(4-(5-(4-(2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,76 (td, *J* = 7,8, 3,7 Hz, 2H).	507,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-oxopiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,50(s,2H)1,95 (s, 3H), 1,87 (tt, *J* = 11,7, 6,3 Hz, 4H).	509,25
N-(4-(5-(4-(3-azabiciclo[4.1.0]heptane-3-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 5,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,70 – 1,64 (m, 1H), 1,06 (s, 2H), 0,64 (s, 1H), 0,21 (s, 1H).	507,40

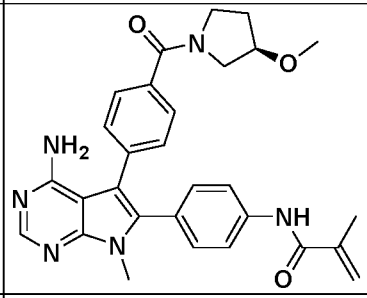
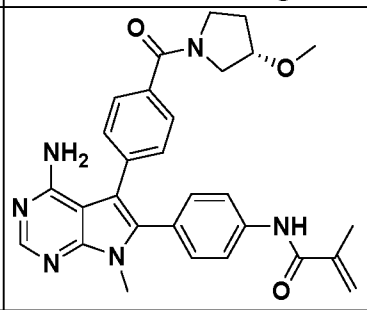
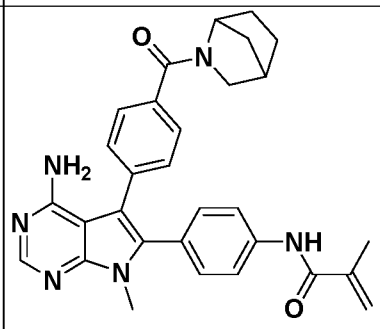
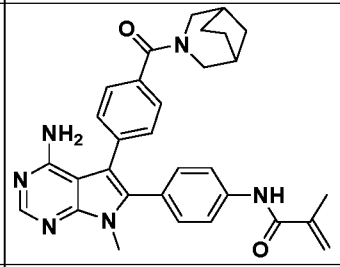
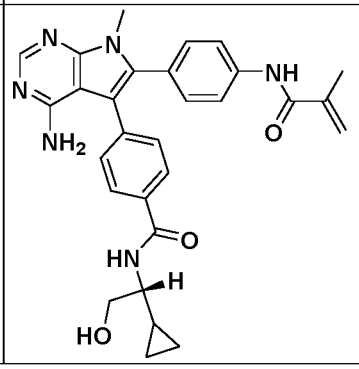
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[4.1.0]heptane-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 4H), 6,25 – 5,70 (s, 3H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,02 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,83 – 1,55 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 0,37 (s, 1H).	507,4
N-(4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)ciclopentane carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,76 (p, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,85 (ddd, *J* = 14,1, 8,3, 4,3 Hz, 2H), 1,77 – 1,62 (m, 4H), 1,61 – 1,51 (m, 2H).	495,20
N-(4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-N-metilciclopentanec arboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 – 7,62 (m, 2H), 7,36 – 7,19 (m, 6H), 5,78 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 1,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,65 – 1,30 (s, 9H).	509,30
N-(4-(5-(4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 4H), 6,25 – 5,75 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,69 – 1,51 (m, 2H), 0,65 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H) , 0,08 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H).	493,35
N-(4-(5-(4-(5-azaspiro[2.4]heptane-5-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 3,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 12,8, 7,8 Hz, 2H), 7,26 (dt, *J* = 8,2, 4,5 Hz, 4H), 6,04 (s, 1H), 5,92– 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 5H), 3,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,76 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,54 (d, *J* = 3,4 Hz, 4H).	507,45

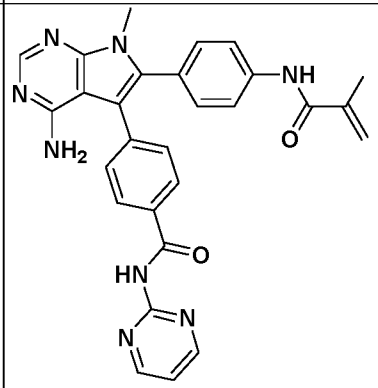
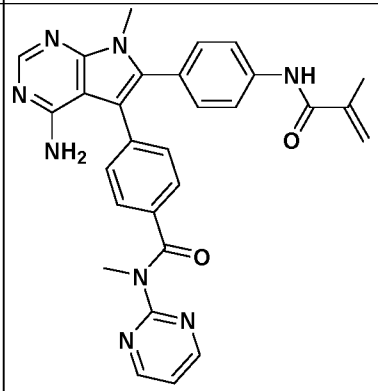
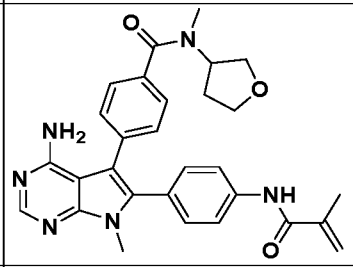
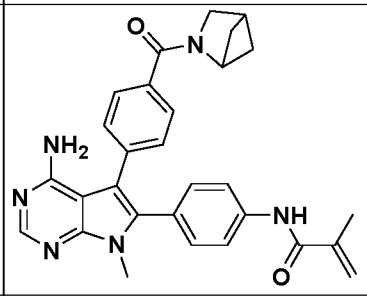
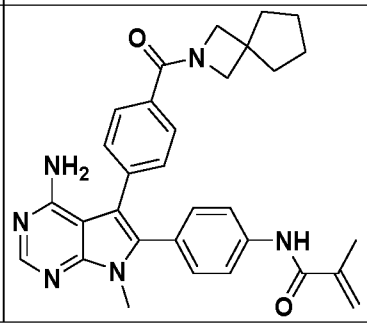
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,9 Hz, 3H), 5,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,31–3,21 (s, 1H), 3,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,60 (s, 1H), 0,77 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).	493,40
N-(4-(5-(4-((1R.4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octano-5-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59 – 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 4H), 6,25 – 5,72 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,06 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 3,95 – 3,72 (dd, *J* = 18,0, 9,0 Hz, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,51 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,85 – 1,64 (m, 2H).	523,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 6H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,62 (s, 4H), 2,96 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,42 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,17 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 0,77 (s, 3H).	509,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 5,95 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,14 – 1,07 (m, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).	509,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,62 (dd, *J* = 19,7, 7,5 Hz, 5H), 1,36 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).	509,4

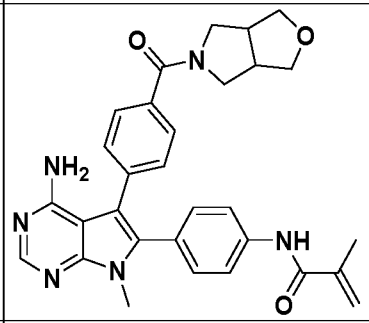
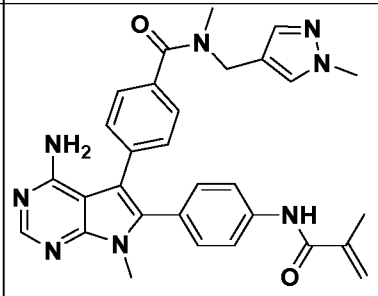
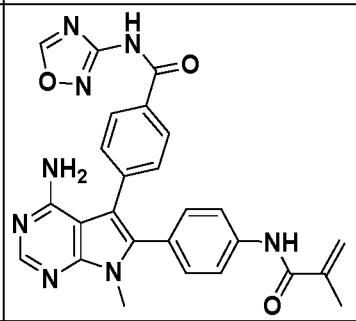
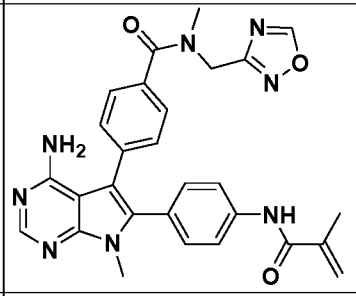
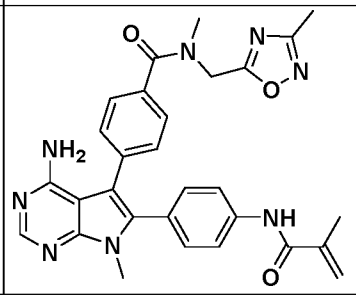
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclobutil-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 6H), 5,97 (s, 0H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,22 (dq, *J* = 12,2, 9,4 Hz, 2H), 1,95 (s, 5H), 1,60 (s, 1H).	495,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclobutilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,40 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,65 (td, *J* = 10,7, 9,4, 6,1 Hz, 2H).	481,35
N-(4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)ciclobutanecarboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,22 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 4H), 1,80 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H).	481,20
N-(4-(5-(4-(5-azaspiro[2.5]octano-5-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 6H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 0,46 (s, 1H), 0,29 (s, 2H), 0,11 (s, 1H).	521,40
N-(4-(5-(4-(6-azaspiro[2.5]octano-6-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 4H), 6,25 – 5,75 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,85 – 3,35 (s, 7H), 1,95 (s, 3H), 1,35 (s, 4H), 0,35 (s, 4H).	521,4

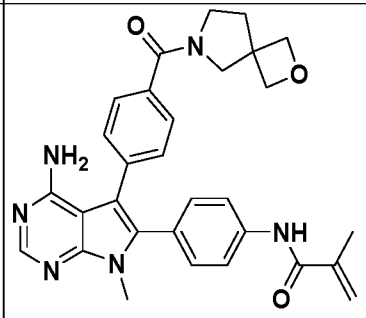
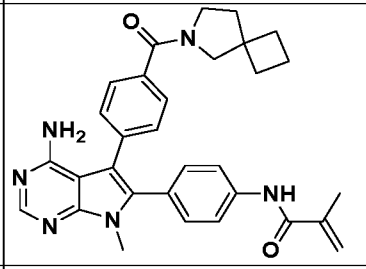
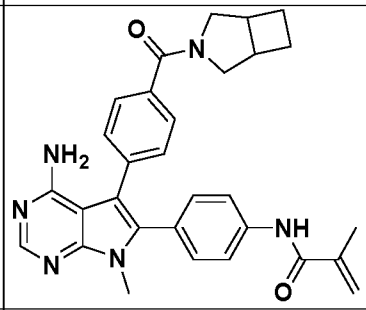
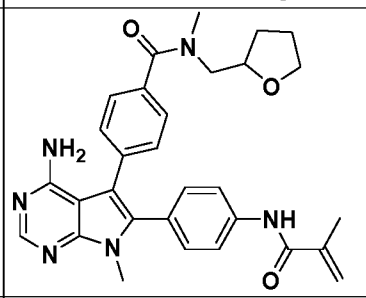
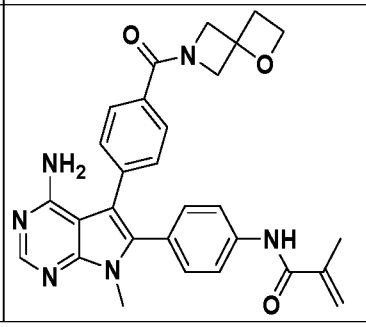
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-oxoisoindolin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	439,25
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopentiloxi)fenil) -7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 5H), 1,75 – 1,65 (m, 4H), 1,58 (q, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 2H).	468,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopentilmetoxi)f enil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,28 (dq, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,76 (ddd, *J* = 11,9, 9,2, 4,7 Hz, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 4H), 1,39 – 1,26 (m, 2H).	482,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(octahidro-1H-isoindol-2-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 6,74 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,39 – 3,26 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 5H), 1,33 – 1,26 (m, 3H).	535,50
N-(4-(4-amino-5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).	513,40

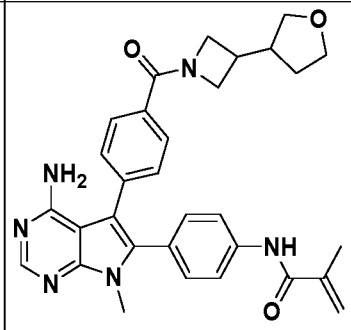
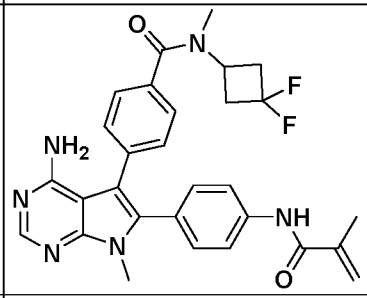
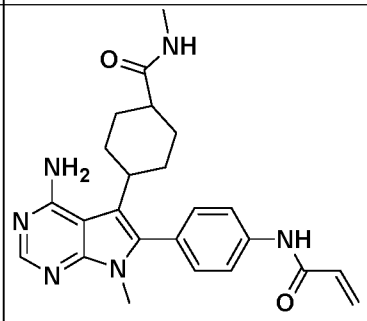
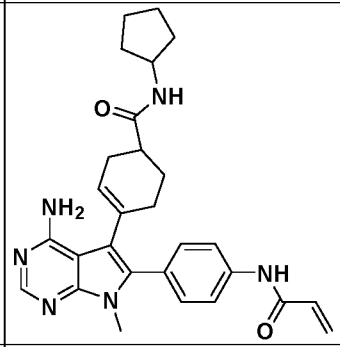
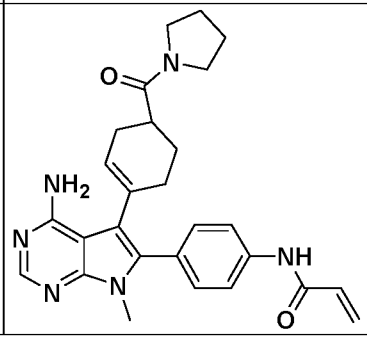
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 5,96 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,44 (s, 2H).	525,45
N-(4-(4-amino-5-(4-(3.3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 4H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 5,96 (s, 1H), 5,80 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	503,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,09 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,08 (td, J = 9,9, 6,3 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	509,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 5,94 (s, 0H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,25 (s, 1H).	485,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H).	499,40

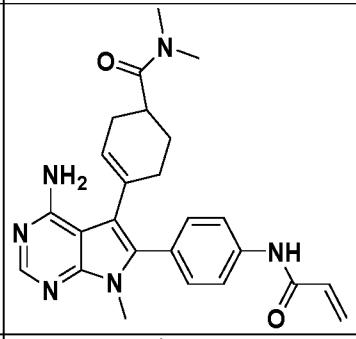
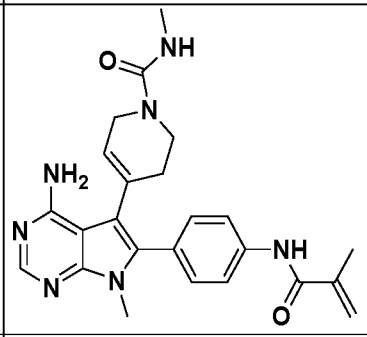
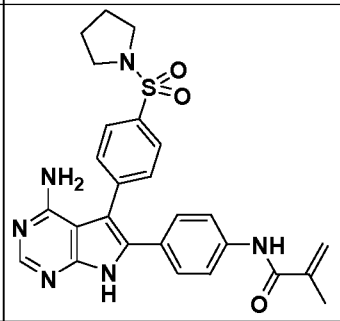
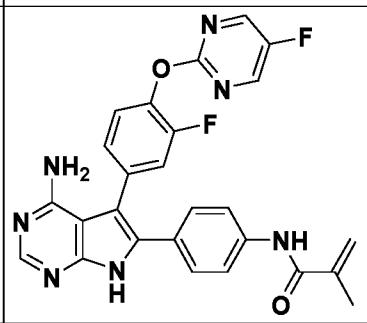
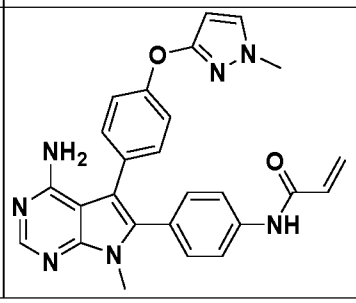
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-5-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,20 – 4,00 (dq, *J* = 4,2, 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 7,7, 4,6 Hz, 2H), 3,25(m, 2H), 2,31 – 1,89 (m, 5H).	511,4
(S)-N-(4-(4-amino-5-(4-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 4H), 5,93 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 32,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 11,3 Hz, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,01 – 1,92 (m, 5H).	511,45
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]heptane-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 11,2, 8,1 Hz, 2H), 7,29 (dq, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 3,55 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 11,3, 1,7 Hz, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 3H), 1,80 (q, *J* = 12,8, 10,8 Hz, 3H), 1,70 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,52 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H).	507,40
N-(4-(5-(4-(3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,28 (q, *J* = 8,1 Hz, 6H), 5,94 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,39 (s, 1H).	521,40
(R)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58 – 3,39 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 0,48 – 0,42 (m, 1H), 0,38 – 0,13 (m, 3H).	511,40

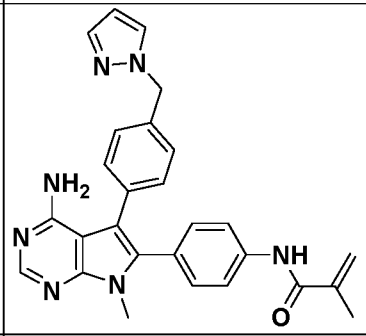
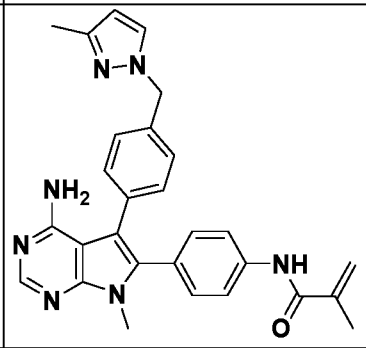
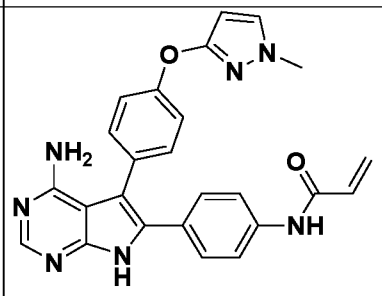
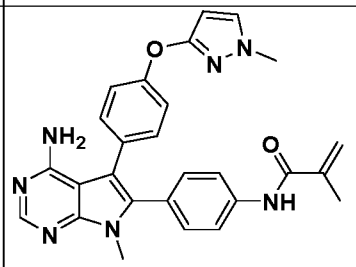
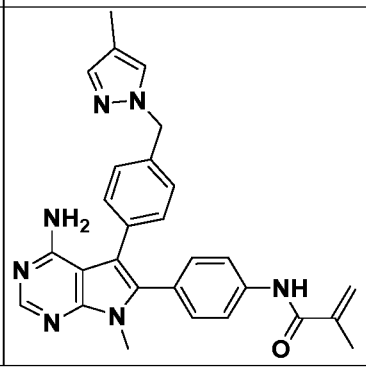
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(pirimidin-2-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	505,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-(pirimidin-2-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,25 – 7,08 (m, 7H), 5,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 5,56 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H).	519,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 9,6, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,95 (s, 3H).	511,40
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 5,95 (s, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 4H), 1,47 (s, 1H), 1,33 (s, 1H).	493,25
N-(4-(5-(4-(2-azaspiro[3,4]octano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 10,2, 8,2 Hz, 4H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,05 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 1,68 – 1,64 (m, 4H).	521,4

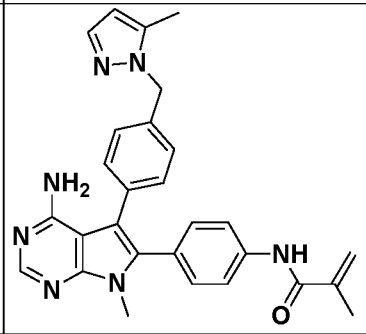
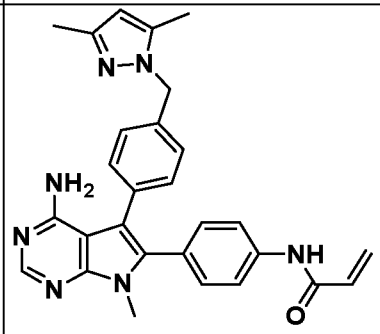
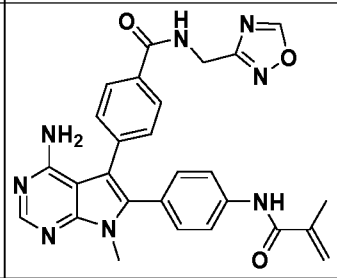
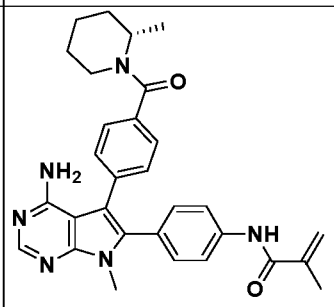
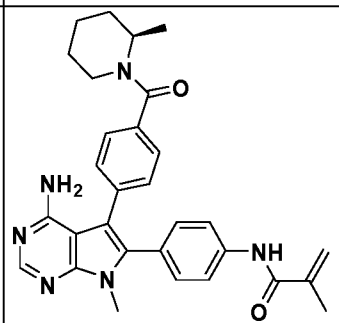
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(hexahidro-1H-furo[3.4-c]pirrol-5-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,72 (s, 4H), 3,70 (s, 5H), 3,55 (s, 1H), 3,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).	523,4
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	535,45
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	495,2
N-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 5,97 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	523,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	537,45

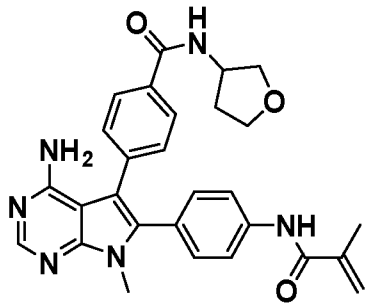
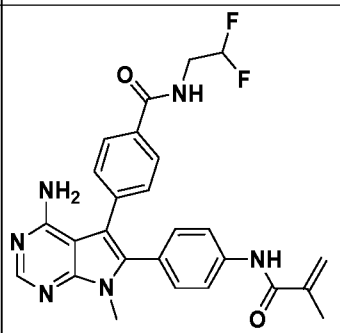
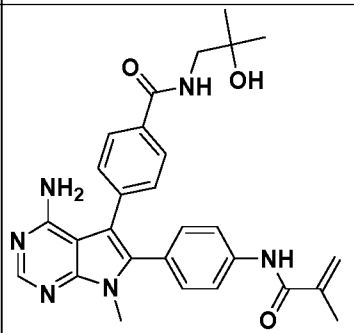
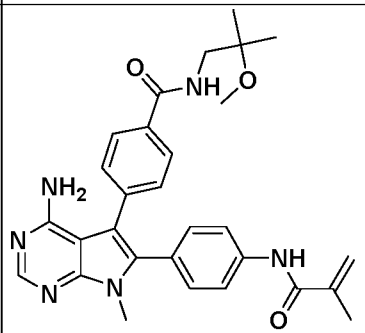
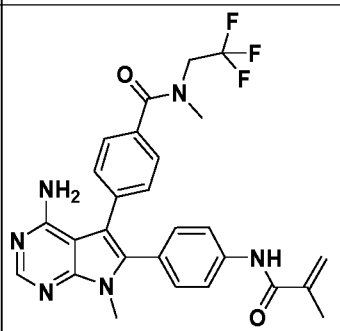
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octano-6-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,7, 3,5 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 5,96 (s, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,7, 6,8 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,46 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,14 (dt, *J* = 12,1, 7,0 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	523,25
N-{4-[4-amino-5-(4-{6-azaspiro[3,4]octano-6-carbonil}fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 6,80 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,43 (dd, *J* = 11,9, 5,6 Hz, 5H), 2,03 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (dd, *J* = 18,8, 5,4 Hz, 8H).	521,45
N-(4-(5-(4-(3-azabiciclo[3.2.0]heptane-3-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (s, 5H), 2,91 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,60 (s, 2H).	507,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,54 (s, 1H).	525,45
N-{4-[4-amino-7-metil-5-(4-{1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptane-6-carbonil}fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 5,91 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H).	509,35

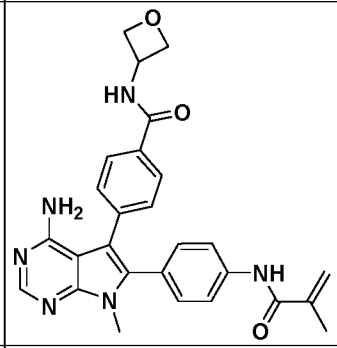
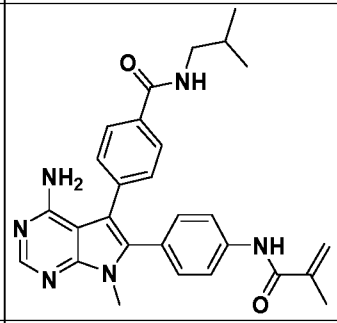
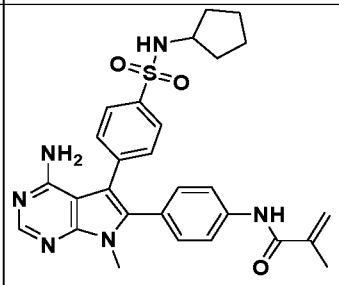
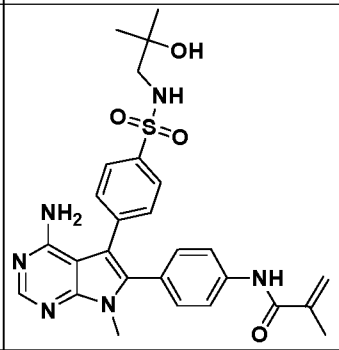
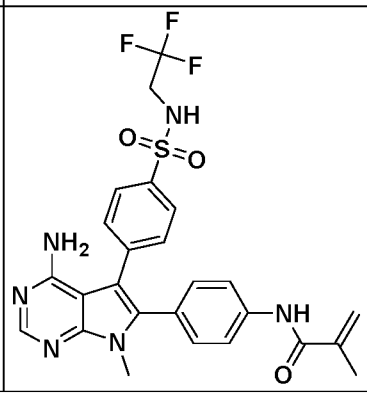
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3-(tetrahidrofuran-3-il)azetidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,6 Hz, 4H), 5,93 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,20 – 3,90 (m, 2H), 3,73 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,59 (s, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,45 (s, 1H).	537,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3.3-difluorociclobutil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,01 – 2,69 (m, 7H), 1,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H).	531,40
4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilciclohexano-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 2,45 (s, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 2H), 1,83 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 4H).	433,35
4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclopentilciclohex-3-enocarboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 3H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,83 – 5,75 (m, 2H), 3,99 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,19 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,62 (s, 4H), 1,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 1H), 1,32 (s, 1H).	485,2
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,83 – 5,73 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51 (dt, J = 10,0, 6,6 Hz, 1H), 3,43 (dt, J = 10,0, 6,7 Hz, 1H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 2,82 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,89 (s, 4H), 1,76 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H).	471,2

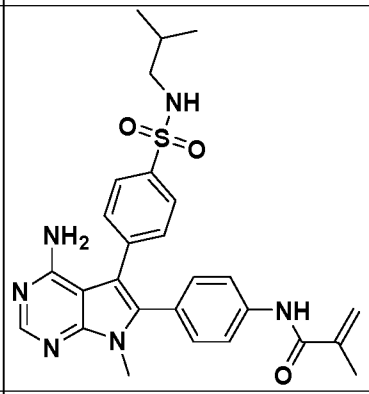
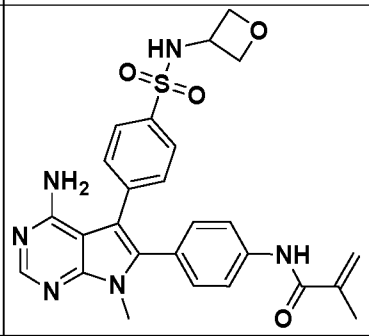
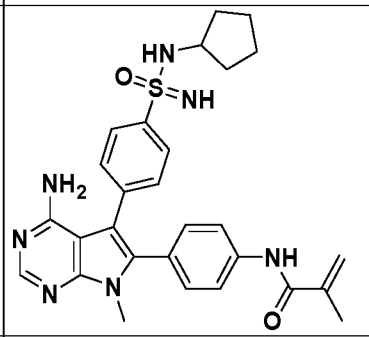
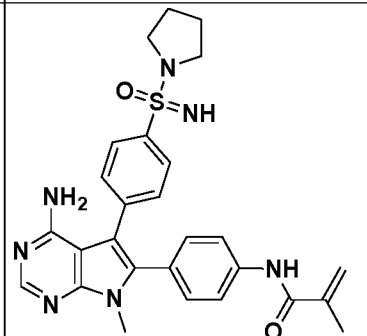
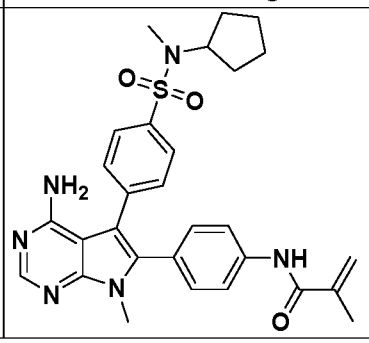
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilciclohex-3-enocarboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,83 – 5,73 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,83 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).	445,2
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-5.6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,95 (s, 2H).	446,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 1,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,71 – 1,63 (m, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).	503,15
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,14 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H).	500,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).	466,30

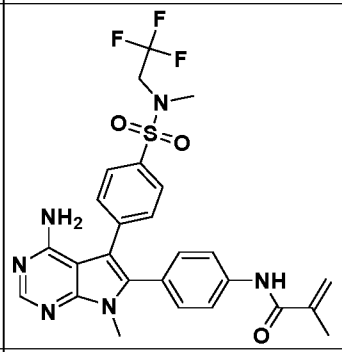
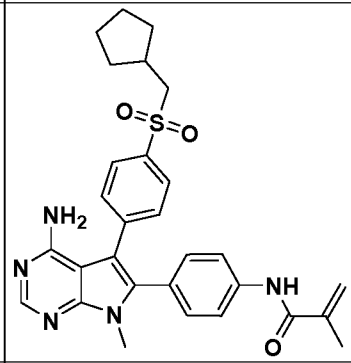
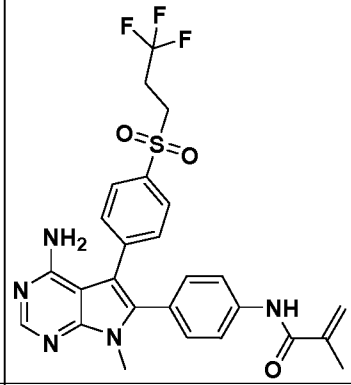
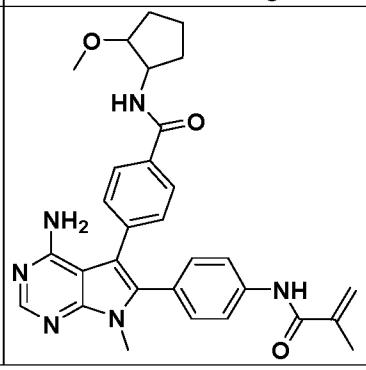
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,28 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	464,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((3-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 3H), 7,30 – 7,18 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	478,35
N-(4-(4-amino-5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,57 – 6,37 (m, 1H), 6,31-6,11 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).	452,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 5,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,85 – 5,77 (m, 3H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,1 Hz, 3H).	480,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,1 Hz, 3H).	478,35

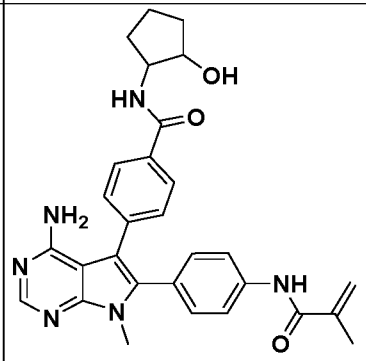
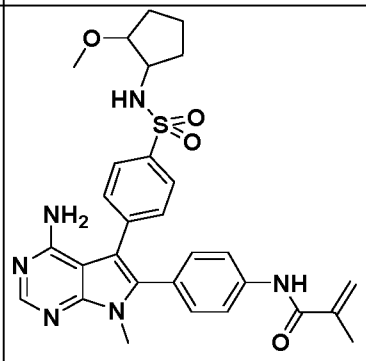
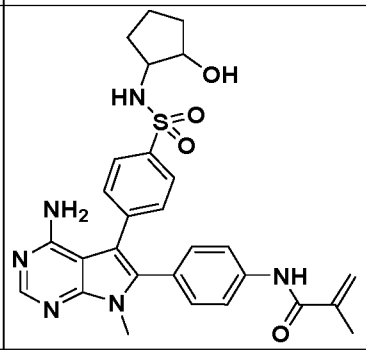
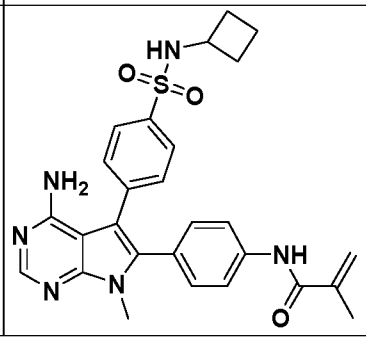
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 4H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	478,35
N-(4-(4-amino-5-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	478,40
N-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,16 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	509,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 6H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 16,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 2H), 1,36 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).	509,45
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 6H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,63 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).	509,45

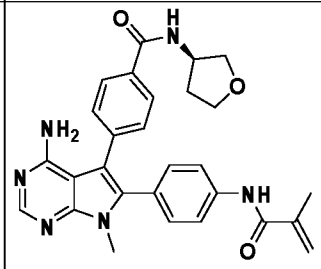
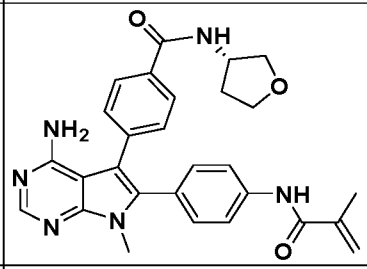
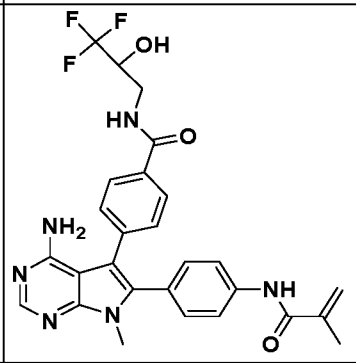
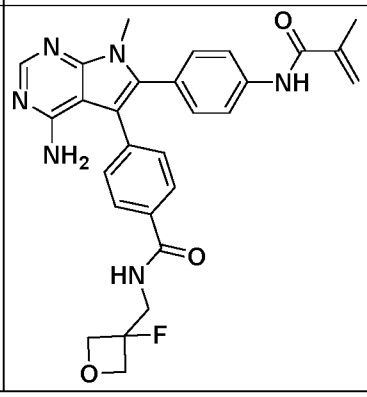
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (td, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 3,71 (td, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 4H).	497,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2.2-difluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,84 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,33 – 5,63 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).	491,15
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H).	499,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H).	513,50
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 13,3, 8,2 Hz, 4H), 5,98 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	523,40

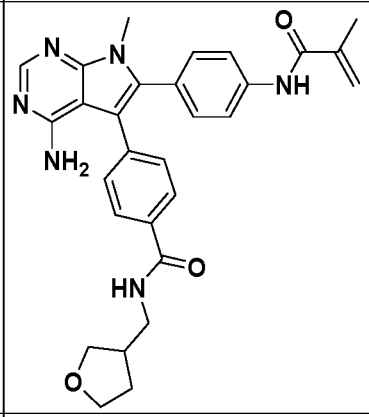
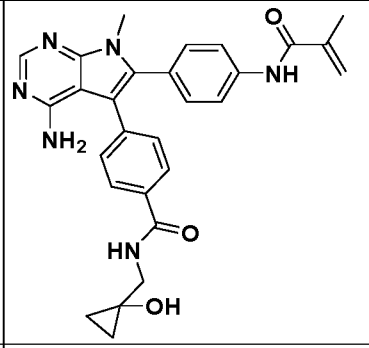
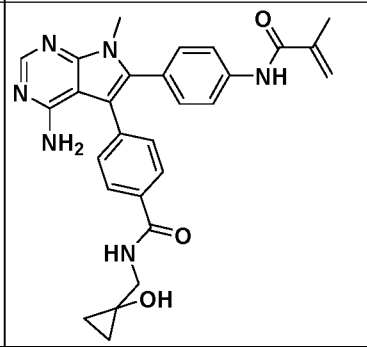
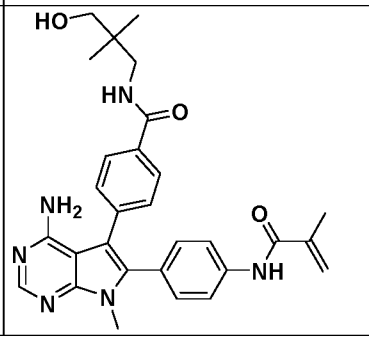
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 5,92– 5,79 (s, 2H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,99 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 7,5, 6,3 Hz, 2H), 4,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H).	483,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-isobutilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,43 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 11,2, 8,4 Hz, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	483,40
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-ciclopentilsulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 4H), 7,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,96 (s, 0H), 5,78 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).	531,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H).	535,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,74 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,69 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	545,30

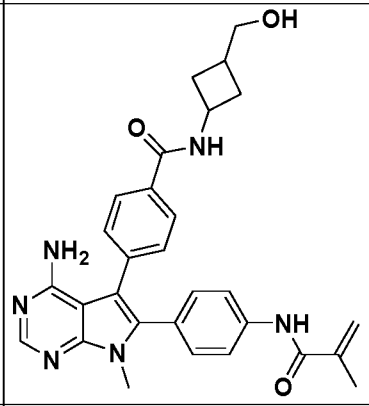
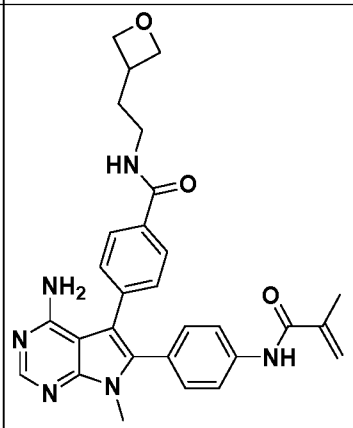
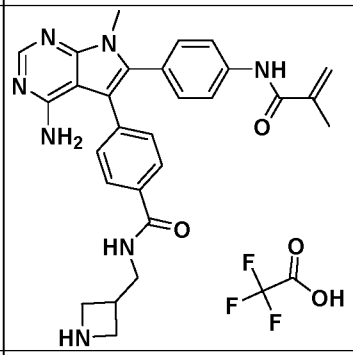
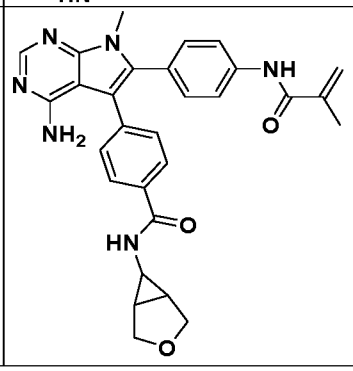
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-isobutilsulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 4H), 7,55 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,79 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,58 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,78 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	519,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(N-(oxetan-3-il)sulfamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 4H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 5,97 (m, 2H), 5,82 – 5,77 (m, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 7,6, 5,6 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	519,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-ciclopentilsulfamimidoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (br, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,40 – 3,60(m, 1H), 1,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 4H), 1,33 (s, 2H), 1,15 (s, 2H).	530,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-sulfonimidoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 5,79 (s, 3H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,61 – 1,53 (m, 4H).	516,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-ciclopentil-N-metilsulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 4H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,78 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,17 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,52 (q, *J* = 5,0, 4,5 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 11,8 Hz, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 2H).	545,40

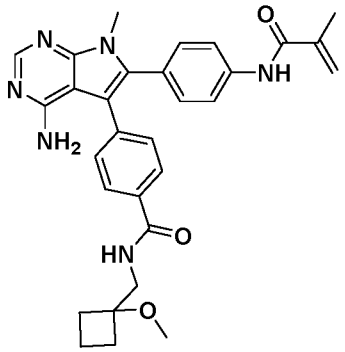
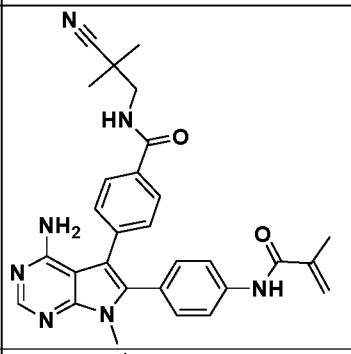
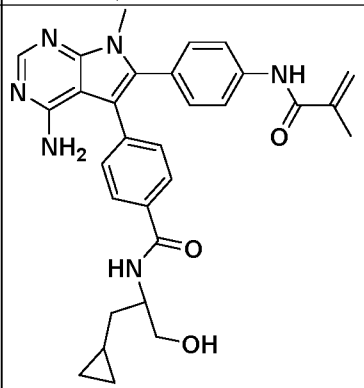
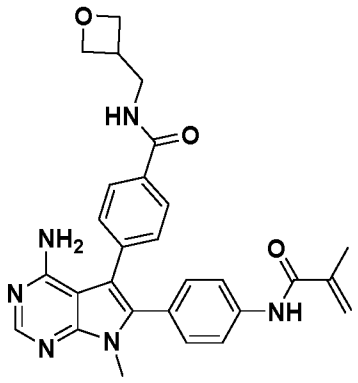
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 5,83 – 5,78 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	559,40
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopentilmetilsulfonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,37 – 3,27 (m, 2H), 2,10 (hept, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,54 (qd, *J* = 9,4, 8,0, 3,0 Hz, 2H), 1,45 (qt, *J* = 7,1, 2,6 Hz, 2H), 1,16 (dq, *J* = 11,8, 7,7 Hz, 2H).	530,4
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3.3.3-trifluoropropilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).	544,3
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxiciclopentil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 12,1, 8,1 Hz, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,18 (dd, *J* = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 (dq, *J* = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 0H), 1,58 (s, 2H), 1,52 (dq, *J* = 14,1, 7,4, 6,3 Hz, 1H).	525,40

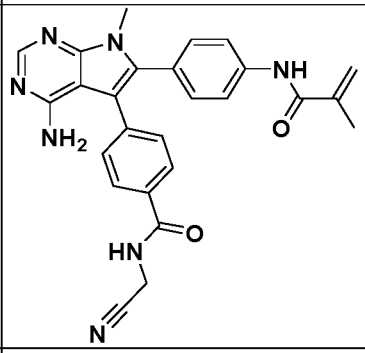
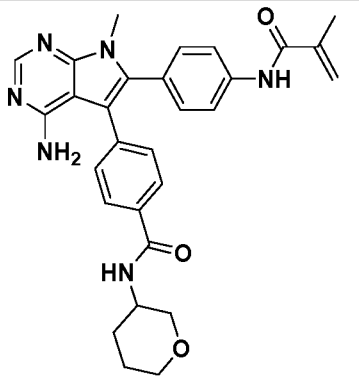
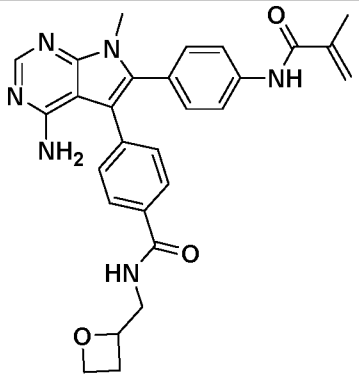
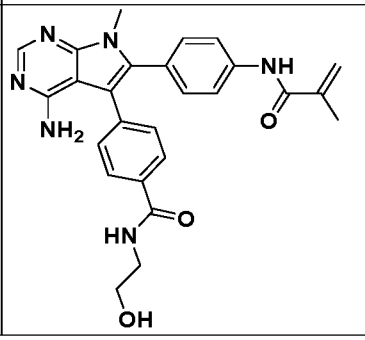
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 4H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,65 (p, J = 7,8, 6,8 Hz, 2H), 1,47 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 2H).	511,25
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-(2-metoxiciclopentil)sulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 4H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,80 – 5,75 (m, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41 – 3,28 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,94 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,76 – 1,57 (m, 1H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 3H), 1,21 (dt, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H).	561,45
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-(2-hidroxiciclopentil)sulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 4H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,75 (dt, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,63 – 1,49 (m, 1H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (dt, J = 11,7, 5,7 Hz, 1H), 1,11 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H).	547,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (d, J = 8,3 Hz, 0H), 3,32 (s, 1H), 1,94 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 1,57 – 1,40 (m, 2H).	517,35

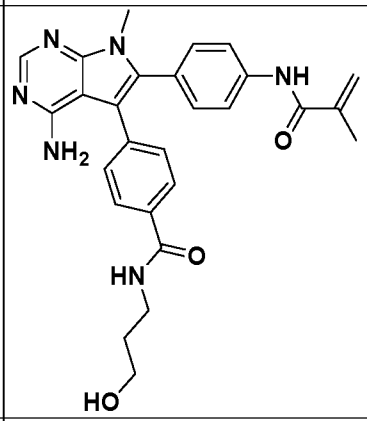
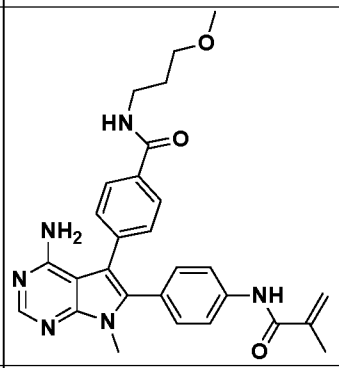
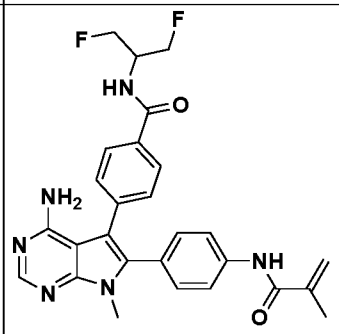
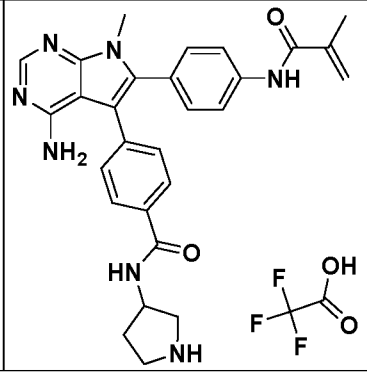
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 3H), 3,56 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 4H).	497,20
(S)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 2H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 5,87 – 5,77 (m, 1H), 5,54 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (ddt, J = 8,0, 6,0, 4,1 Hz, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,86 (td, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 4H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (d, J = 1,3 Hz, 4H).	497,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3.3.3-trifluoro-2-hidroxipropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 6,47 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	539,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((3-fluorooxetan-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,65 (q, J = 3,4 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	515,40

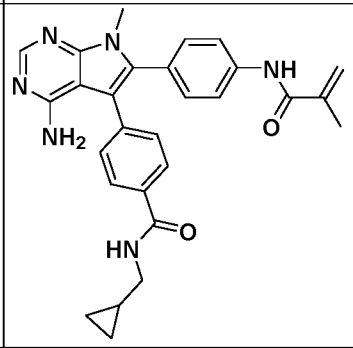
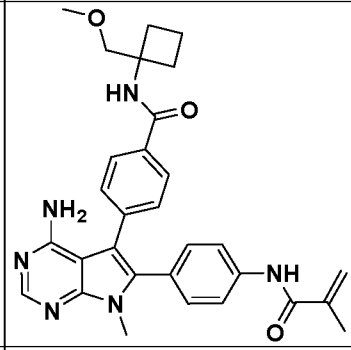
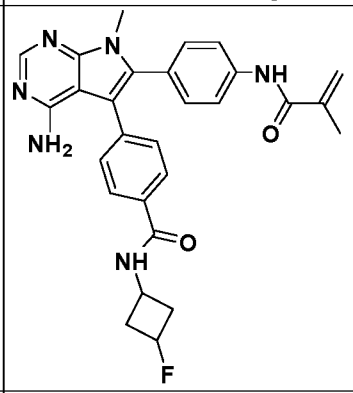
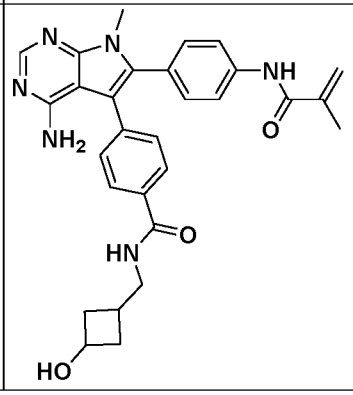
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 6,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,95 (td, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 8,9, 6,9 Hz, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 4H), 3,66 (dd, *J* = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 2,63 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 4H), 1,78 – 1,66 (m, 1H).	511,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,67(s, 3H).3,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 0,55 (q, *J* = 2,2 Hz, 4H).	497,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-hidroxiciclopropil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,67(s, 3H).3,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 0,55 (q, *J* = 2,2 Hz, 4H).	497,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-hidroxi-2.2-dimetilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,38 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 6,07 – 5,75 (m, 2H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17 – 3,09 (m, 4H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,83 (s, 6H).	513,30

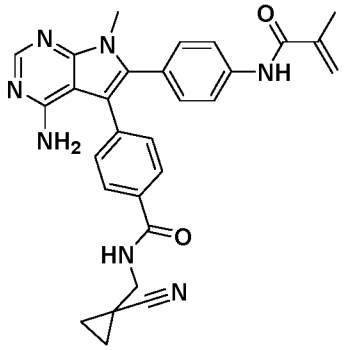
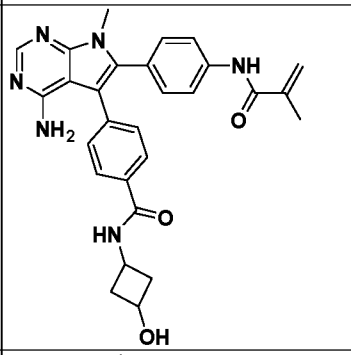
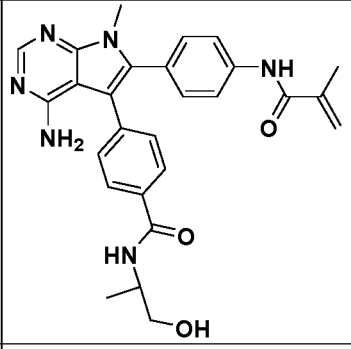
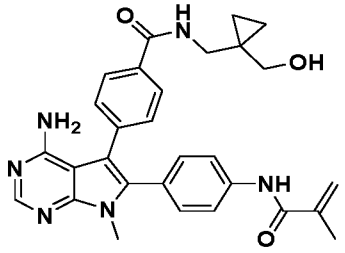
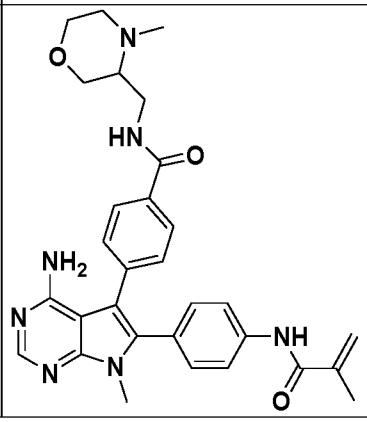
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-(hidroximetil)ciclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 5,79 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 4,27 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,13 – 2,04 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,82 – 1,70 (m, 1H).	511,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(oxetan-3-il)etil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,67 (dd, *J* = 20,8, 5,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,58 – 3,36 (m, 4H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,40 – 2,20 (m, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,64 (s, 1H).	511,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(azetidin-3-ilmetil)benzamida 2,2,2-trifluoroacetato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,68 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,64 – 8,41 (m, 3H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,80 (q, *J* = 8,9, 7,9 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,01 (p, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	496,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,4 Hz, 5H), 2,59 (q, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,87 (s, 2H).	509,40

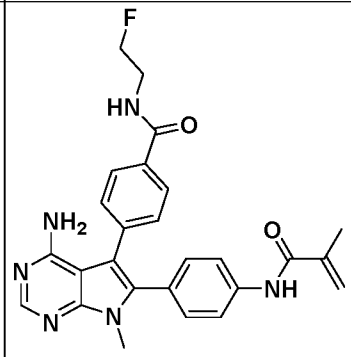
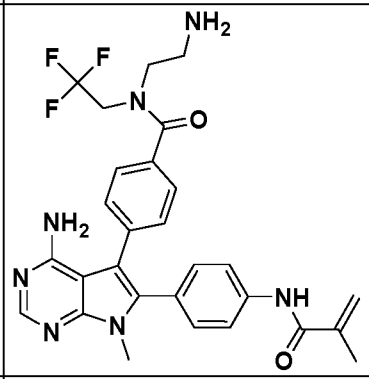
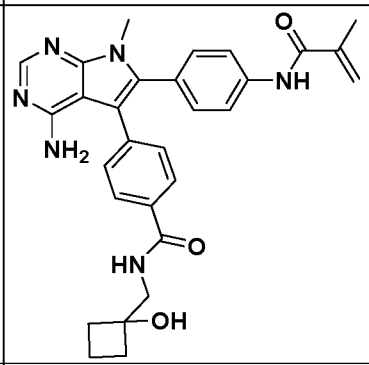
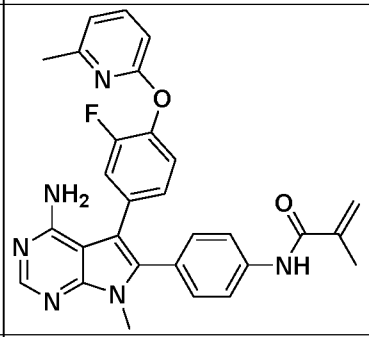
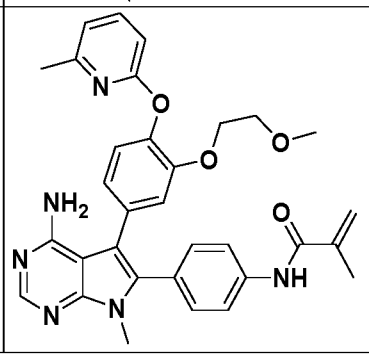
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-metoxiciclobutil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 11,9, 8,1 Hz, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 9,9 Hz, 7H), 1,70 – 1,64 (m, 1H), 1,63 – 1,54 (m, 1H).	525,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-ciano-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,78 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,36 – 7,24 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 6H).	508,2
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1-ciclopropil-3-hidroxipropan-2-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,95 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,53 – 3,36 (m, 3H), 1,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,44 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,72 (s, 1H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).	525,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(oxetan-3-ilmetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 7,8, 6,0 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,53 (dd, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 2H), 3,16 (dq, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	497,40

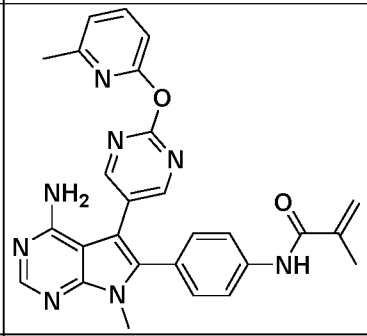
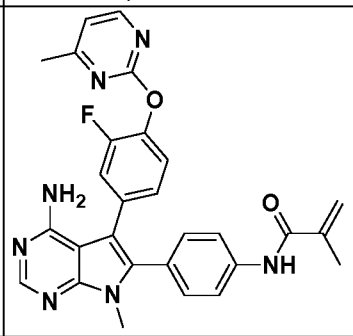
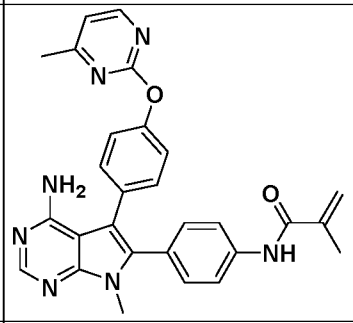
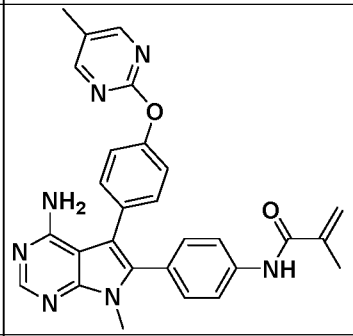
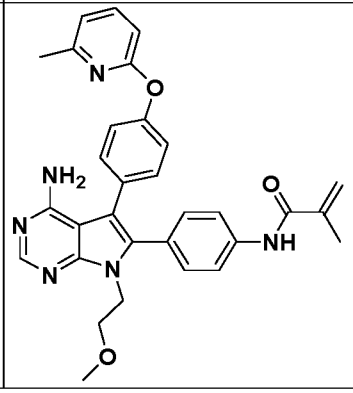
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(cianometil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	466,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 4H), 5,91 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 10,7, 9,5 Hz, 1H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,58 (t, J = 9,2 Hz, 2H).	511,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(oxetan-2-ilmetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,55 – 4,38 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	497,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H).	471,35

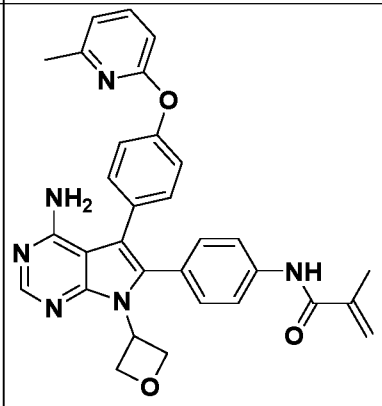
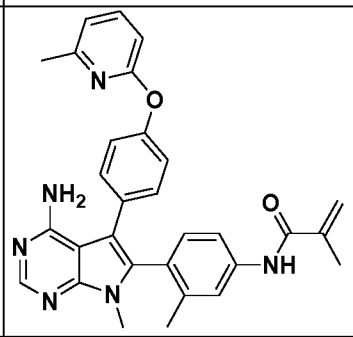
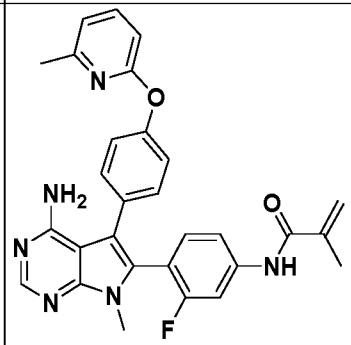
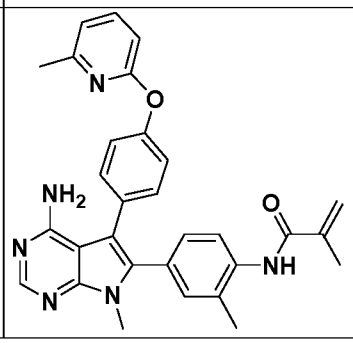
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-hidroxipropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,91 (s, 0H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,46 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,67 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H).	485,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-metoxipropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,51 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (q, *J* = 5,8 Hz, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 2H).	499,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1.3-difluoropropan-2-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,53 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	505,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(pirrolidin-3-il)benzamida 2,2,2-trifluoroacetato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,60 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,50 (hept, *J* = 6,0, 5,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (ddt, *J* = 28,8, 12,4, 6,4 Hz, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,01 (dt, *J* = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	496,40

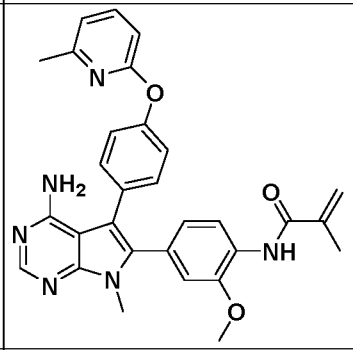
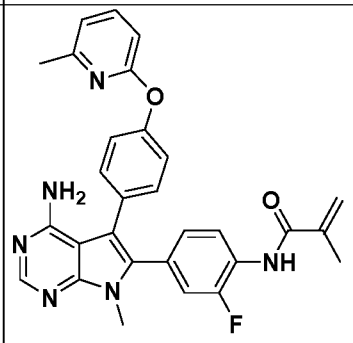
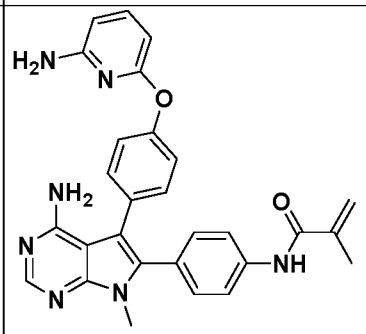
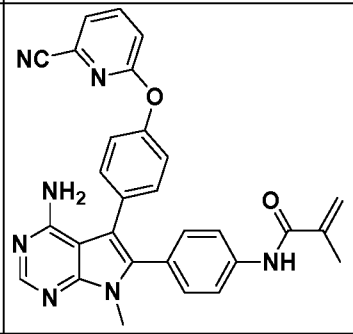
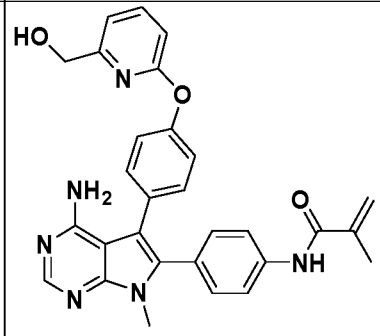
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclopropilmetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,72 (ddd, *J* = 9,6, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	481,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1-(metoximetil)ciclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 5,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 5H), 3,31 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H), 2,30 – 2,18 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,85 (dd, *J* = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H).	525,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-fluorociclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,72 (ddd, *J* = 9,6, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	499,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((3-hidroxiciclobutil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 10,3, 8,3 Hz, 4H), 5,79 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,23 (p, *J* = 7,6, 7,1 Hz, 2H), 1,95 – 1,90 (s, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,24 (s, 0H).	511,40

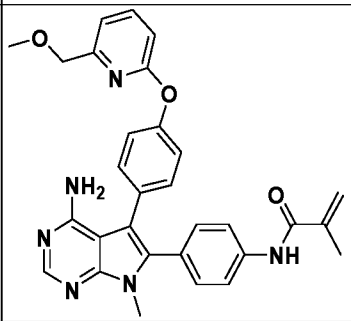
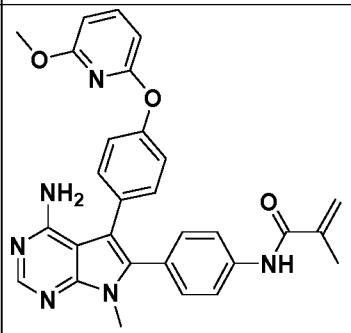
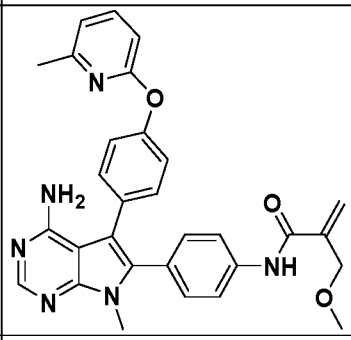
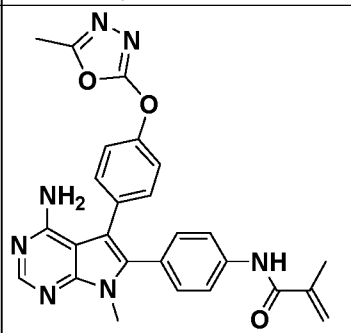
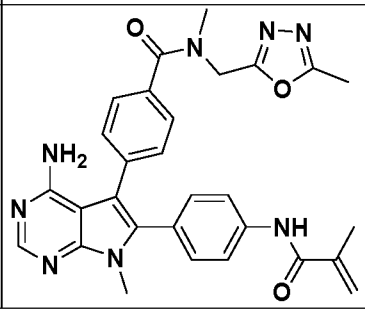
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-cianociclopropil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,87 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,94 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,21 (q, *J* = 3,9, 2,9 Hz, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 2H).	506,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,27 (td, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 4H).	497,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1-hidroxipropan-2-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 4H), 5,89 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (dt, *J* = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 3,37 – 3,27 (m, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).	485,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,37 (s, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 – 3,43 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 0,60 – 0,49 (m, 4H).	511,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((4-metilmorfolin-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,37 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,74 – 3,62 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 3,23 (dd, *J* = 11,3, 9,2 Hz, 1H), 3,13 (dt, *J* = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	540,30

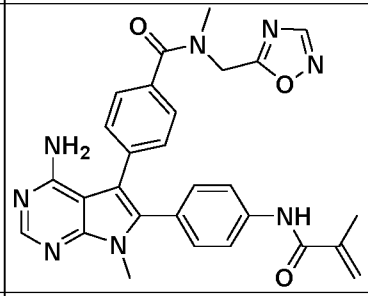
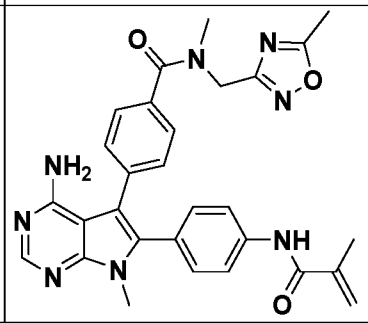
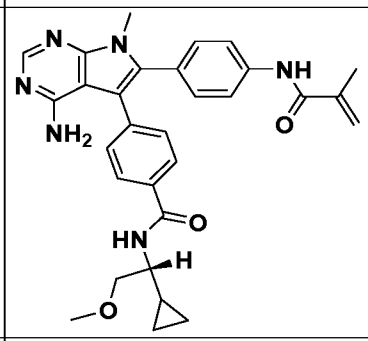
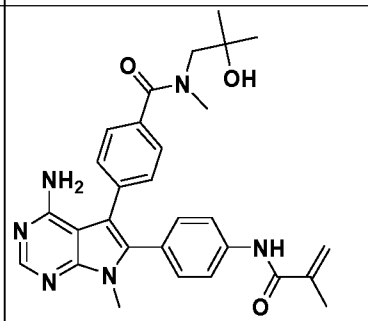
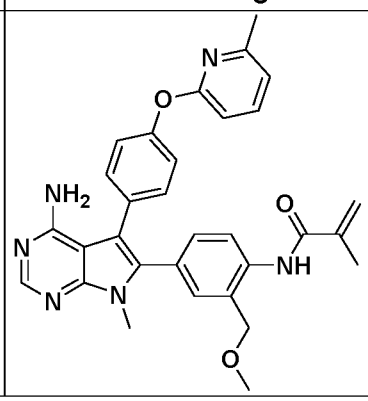
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-fluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 16,5, 8,1 Hz, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).	473,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-aminoetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86 (s, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (dd, *J* = 19,9, 8,0 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,68 (m, 5H), 3,08 (s, 2H), 1,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H).	552,2
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,31 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,89 (dd, *J* = 11,6, 8,9 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,48 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H).	511,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol -d4) δ 8,22 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 3H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	509,30
N-(4-(4-amino-5-(3-(2-metoxietoxi)-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,88 (dd, *J* = 5,6, 3,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	565,40

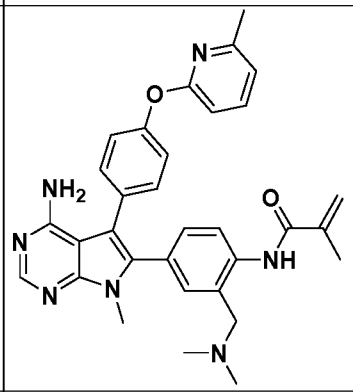
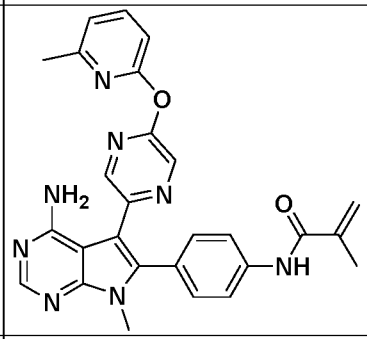
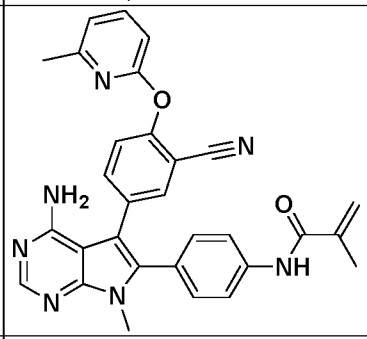
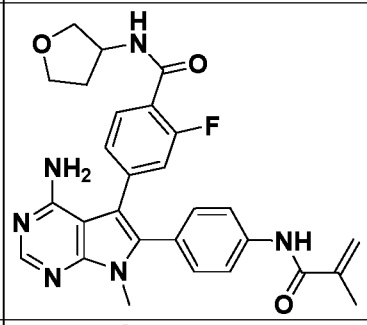
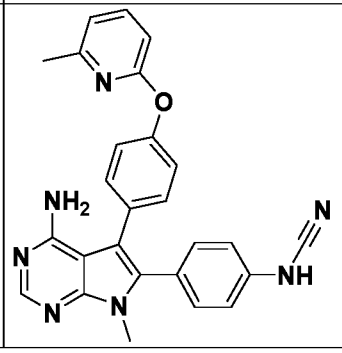
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,91 – 7,64 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	493,20
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,33 (m, J = 8,6, 2,3 Hz, 3H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,12 (s, 0H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	510,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 – 7,68 (m, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,12 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	492,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(5-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 7,39 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,2 – 5,67 (t, *J* = 1,0 Hz, 2H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	492,20
N-(4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 3H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,82 – 5,77 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	535,25

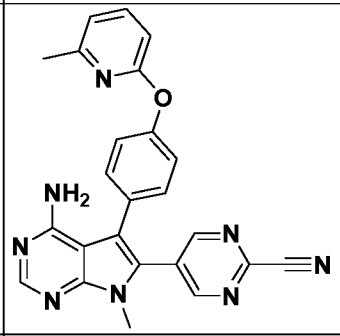
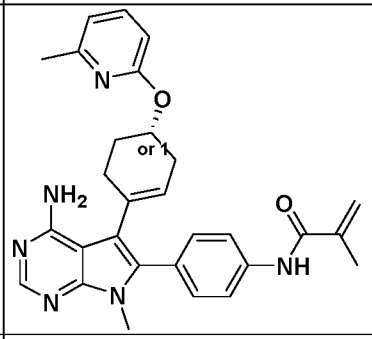
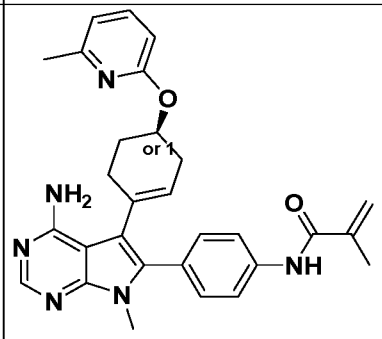
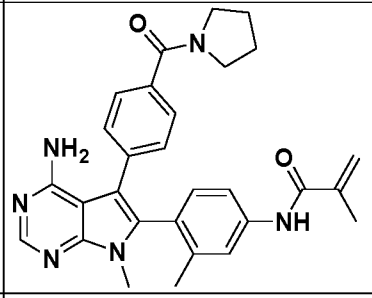
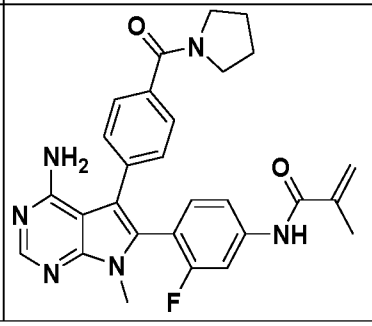
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 3H), 7,24 (dd, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 4H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,63 – 5,51 (m, 2H), 5,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,61 (dd, *J* = 7,9, 6,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).	533,2
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,52 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 6H).	505,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoro fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	509,50
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	505,20

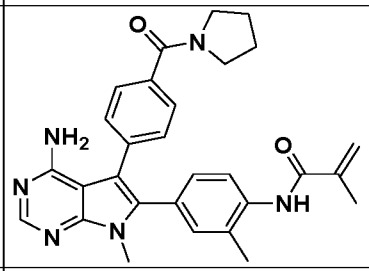
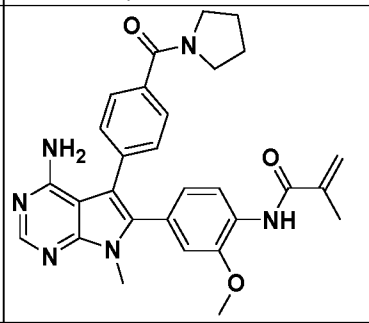
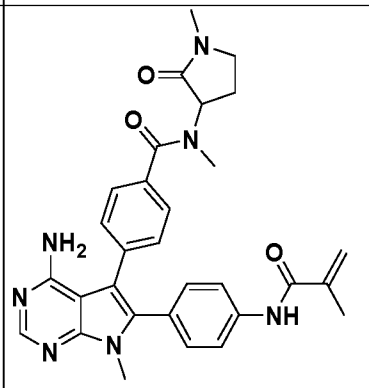
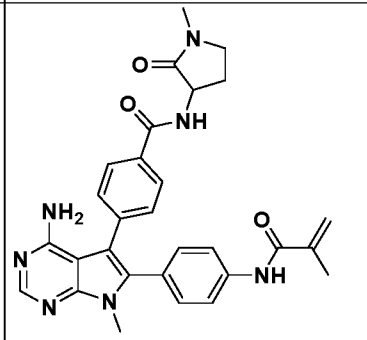
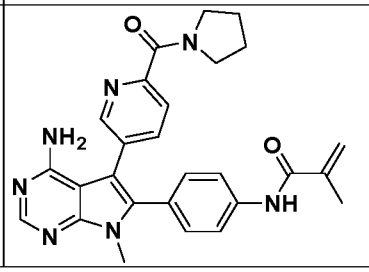
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metoxifenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,04 – 6,93 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H).	521,10
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 23,5, 8,5 Hz, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	509,50
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-aminopiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,05 – 5,97 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	492,25
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,08 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,58 – 5,45 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	502,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 5H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	507,30

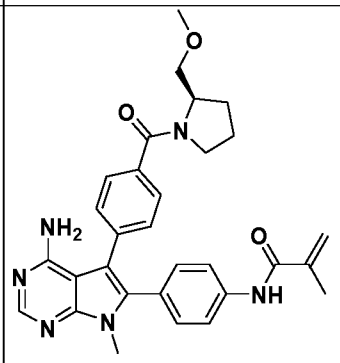
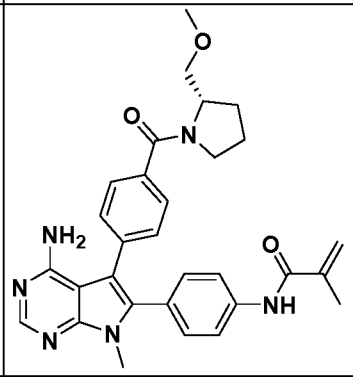
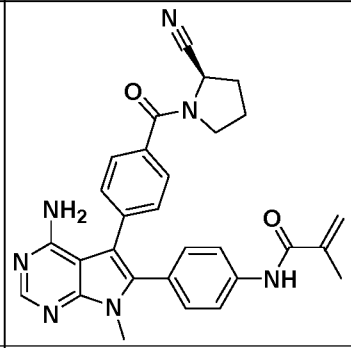
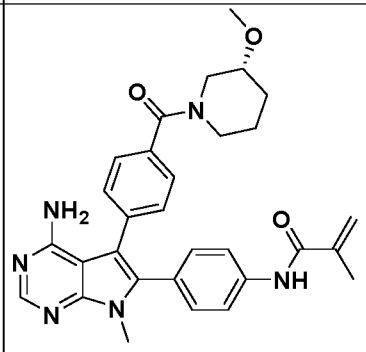
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-(metoximetil)piridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 7,20 – 7,05 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	521,25
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 3H), 7,33 – 7,19 (m, 4H), 7,15 – 7,01 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,26 – 5,68 (m, 1H), 5,57 – 5,43 (m, 1H), 3,62 (s, 5H), 1,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	507,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-(metoximetil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 – 7,58 (m, 3H), 7,35 – 7,20 (m, 4H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H).	521,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((5-metil-1.3.4-oxadiazol-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol -d4) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,31 – 7,29 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).	482,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((5-metil-1.3.4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H)	537,35

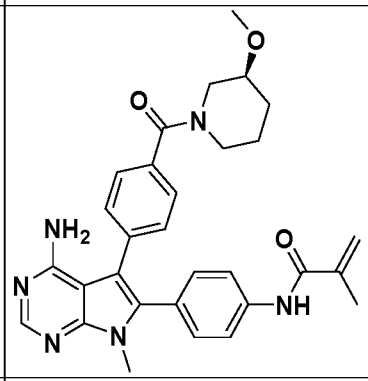
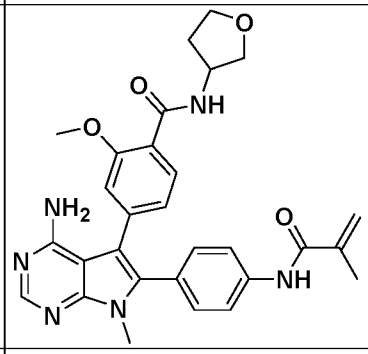
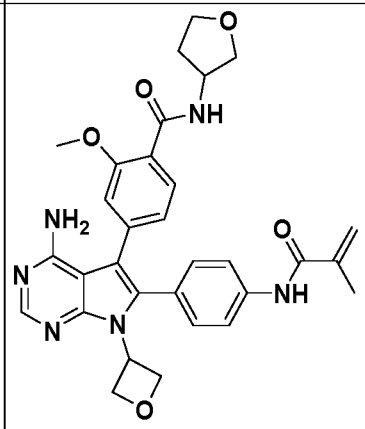
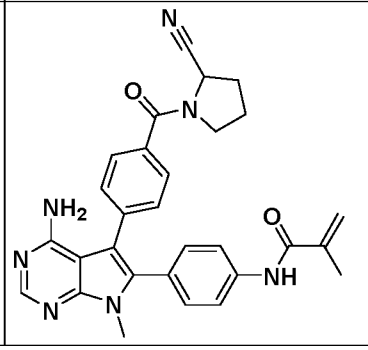
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-((1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	523,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	537,2
(R)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1-ciclopropil-2-metoxietil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,79 (s, 3H), 5,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 4H), 3,48 (qd, *J* = 9,9, 6,2 Hz, 2H), 3,,24(s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,95 (dd, *J* = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 0,45 (dt, *J* = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 0,37 – 0,22 (m, 3H).	525,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,01 (s, 1H).	513,45
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-(metoximetil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 – 7,63 (m, 2H), 7,51 – 7,18 (m, 4H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,98 (s, 3H).	535,30

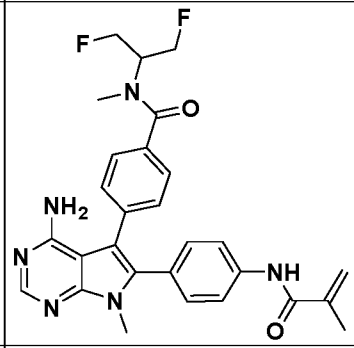
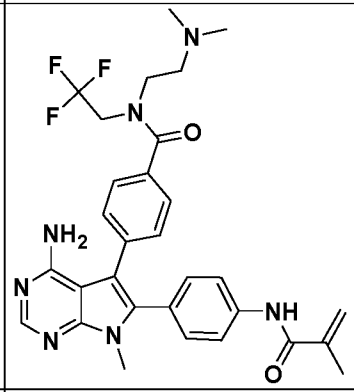
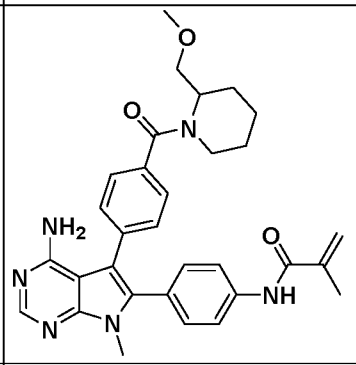
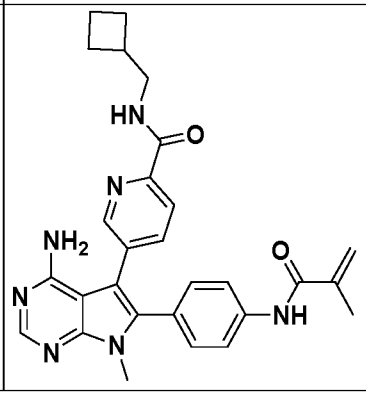
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-((dimetilamino)metil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,20 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,54 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,99 (s, 3H).	548,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)pirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 31,7, 8,0 Hz, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,59 – 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	493,20
N-(4-(4-amino-5-(3-ciano-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	516,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol -d4) δ 8,23 (s, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, J_1 = 8,0Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J_1 = 11,6Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,58 – 4,55(m, 1H), 3,98 – 3,93 (m, 2H), 3,87 – 3,83 (m, 1H), 3,75 – 3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,33 – 2,30(m, 1H), 2,05(s, 3H), 1,97 – 1,96(m, 1H).	515,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)cianamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	448,20

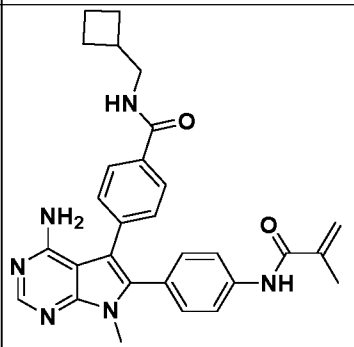
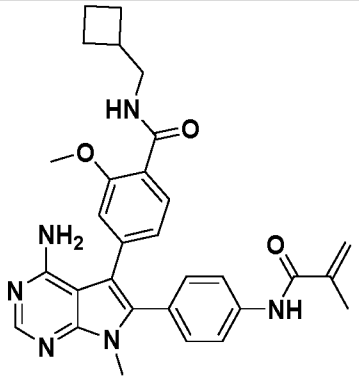
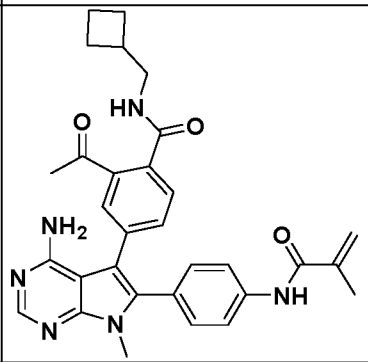
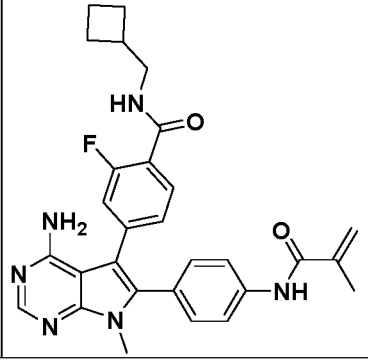
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
5-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirimidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).	435,20
(S)-N-(4-(4-amino-5-(1-(4-(dimetilamino)-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol -d4) δ 8,15 (s, 1H), 7,81 – 7,79 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 3H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 – 5,85 (m, 2H), 5,57 – 5,56 (m, 1H), 5,39 – 5,37 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,47 – 2,45 (m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07 – 2,02 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H).	495,40
(R)-N-(4-(4-amino-5-(1-(4-(dimetilamino)-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol -d4) δ 8,15 (s, 1H), 7,81 – 7,79 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 3H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 – 5,85 (m, 2H), 5,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,37 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,47 – 2,45 (m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,28 – 2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07 – 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 1H).	495,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 18,0, 8,2 Hz, 3H), 5,80 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,43 (s, 7H), 1,95 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,88 – 1,68 (m, 4H).	495,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 3H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (dt, *J* = 17,2, 6,6 Hz, 4H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (dt, *J* = 17,8, 7,4 Hz, 4H).	499,25

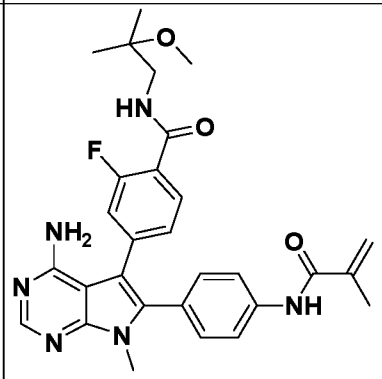
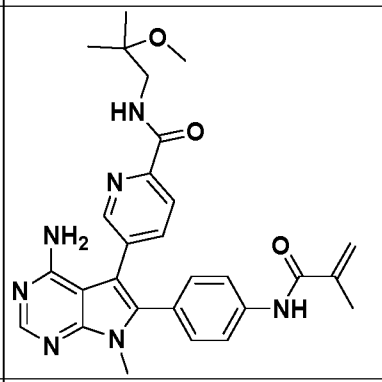
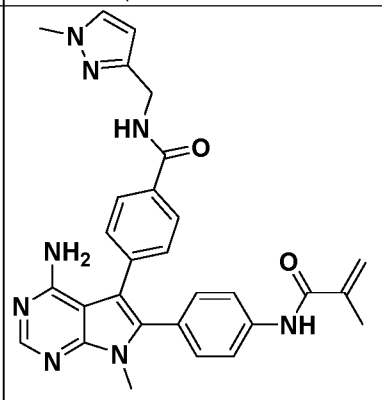
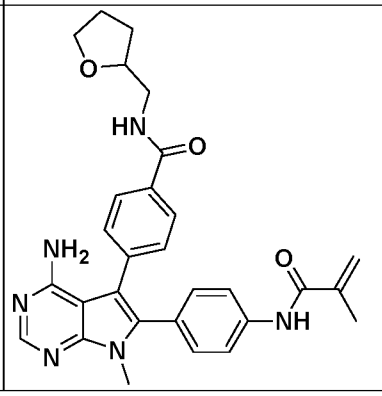
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,63 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 21,0 Hz, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,88 – 1,68 (m, 4H).	495,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metoxifenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,54 – 5,48 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 3,44 (dt, *J* = 18,4, 6,6 Hz, 4H), 1,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,90 – 1,79 (m, 4H).	511,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,58 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 13,3 Hz, 6H), 2,16 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).	538,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,57 (q, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 1,94 (s, 4H).	524,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 1,9, 1,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 4H), 7,33 – 7,16 (m, 2H), 6,09 (s, 2H), 5,86 – 5,76 (m, 1H), 5,54 (q, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 10,6 Hz, 5H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (dqd, *J* = 5,1, 3,7, 1,7 Hz, 4H).	482,35

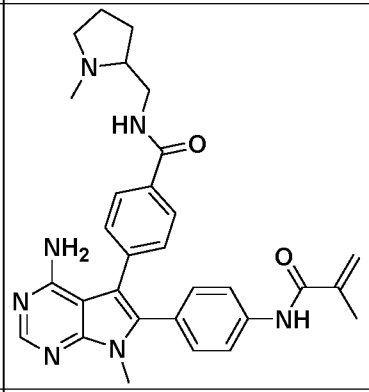
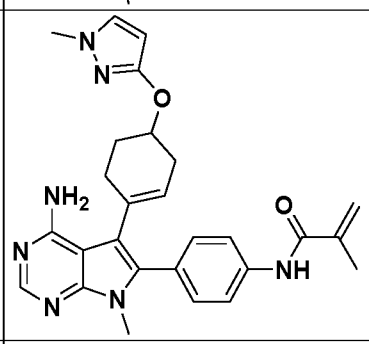
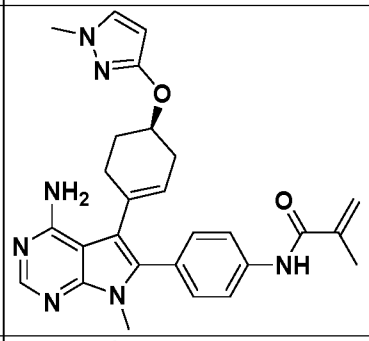
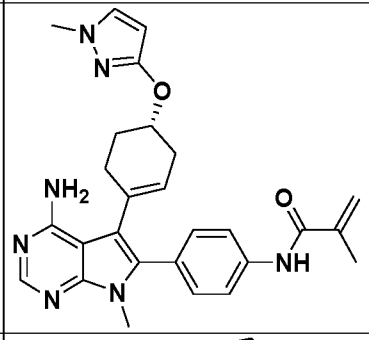
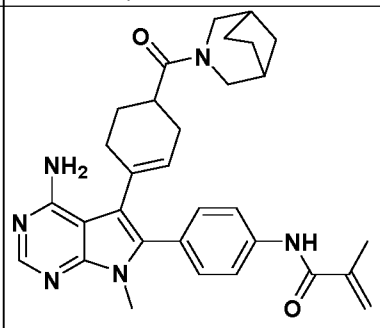
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-5-(4-(2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 4H), 5,80 (s, 2H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,50 – 3,35 (m, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,70 (s, 1H).	525,40
(S)-N-(4-(4-amino-5-(4-(2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 4H), 5,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 (s, 0H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,70 (s, 1H).	525,45
(R)-N-(4-(4-amino-5-(4-(2-cianopirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 4H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,18 (dq, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 5H).	506,20
(R)-N-(4-(4-amino-5-(4-(3-metoxipiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,3, 6,1 Hz, 4H), 6,14 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (s, 1H), 1,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,42 (s, 1H).	525,35

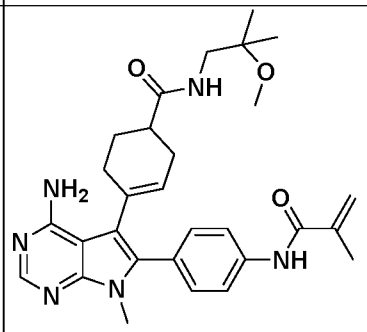
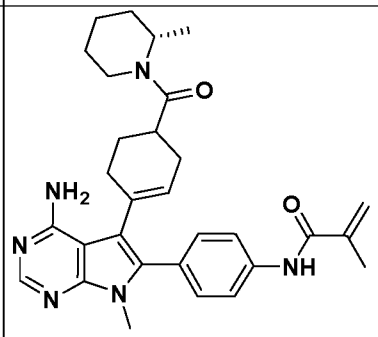
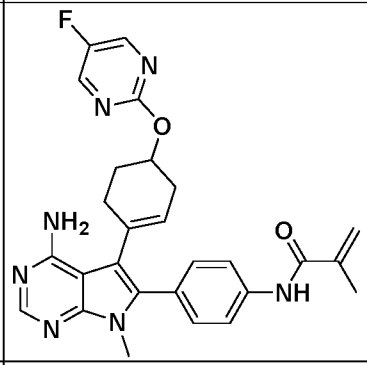
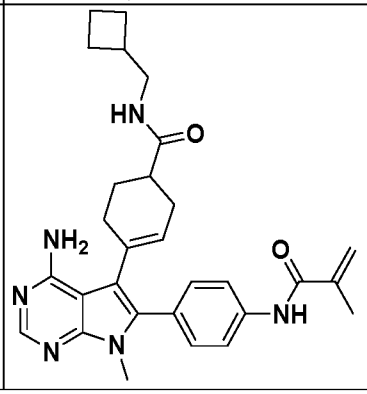
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-amino-5-(4-(3-metoxipiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 5,95 (s, 0H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,97-3,63 (m, 4H), 3,62-3,31 (m, 3H), 3,29-3,13 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 1,94 (t, J = 1,3 Hz, 3H), 1,85 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,41 (s, 1H).	525,45
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,19 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (td, J = 10,2, 9,7, 6,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (td, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 12,6, 7,6 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 1H).	527,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxi-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,59 – 5,51 (m, 2H), 5,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,81 (td, J = 10,1, 9,6, 6,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,54 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 2,14 (dq, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,84 (s, 1H).	569,40
N-(4-(4-amino-5-(4-(2-cianopirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,94 (d, J = 1,5 Hz, 3H).	506,40

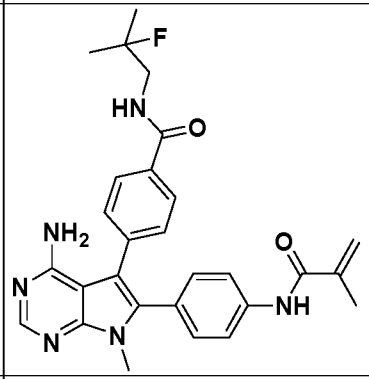
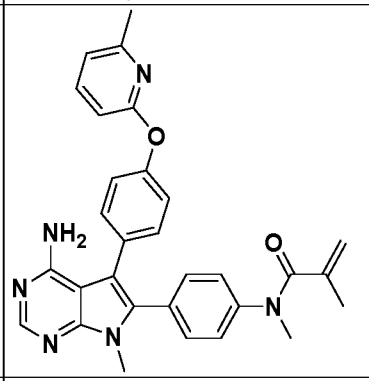
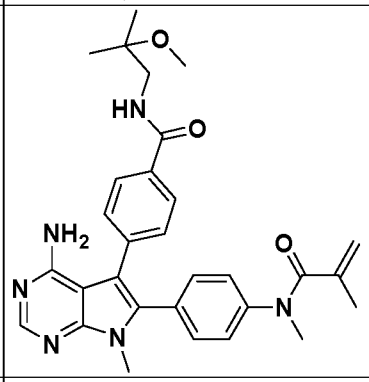
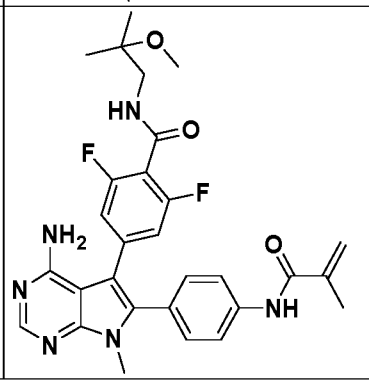
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(1.3-difluoropropan-2-il)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,7, 6,8 Hz, 5H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,95 – 4,30 (dd, *J* = 8,7, 6,8 Hz, 5H), 3,62 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	519,4
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,41 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,5, 5,7 Hz, 3H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 5,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,24 – 2,05 (m, 9H).	580,3
N-(4-(4-amino-5-(4-(2-(metoximetil)piperidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 4H), 5,94 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 2,94 (s, 1H), 1,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,57 (s, 4H), 1,38 (s, 1H).	539,25
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)picolinamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H).	496,30

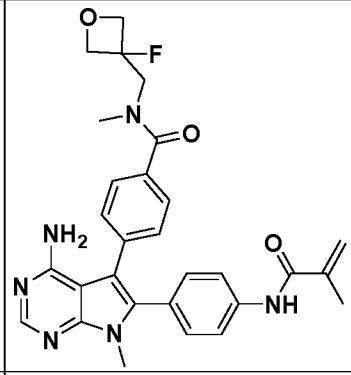
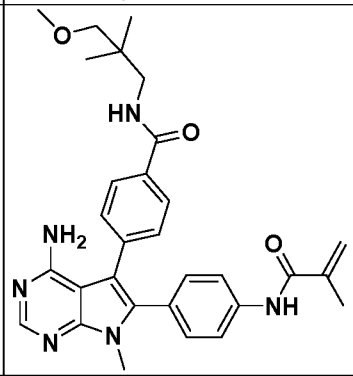
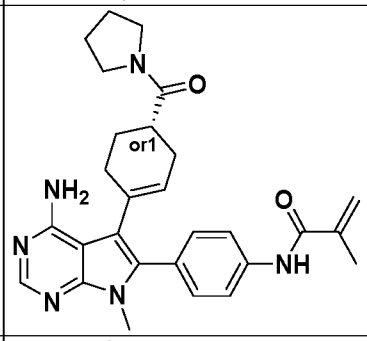
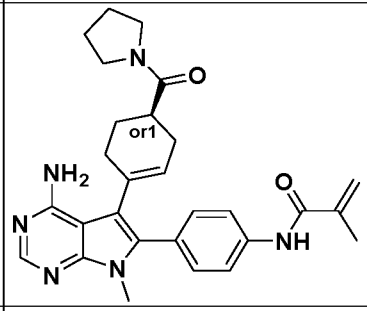
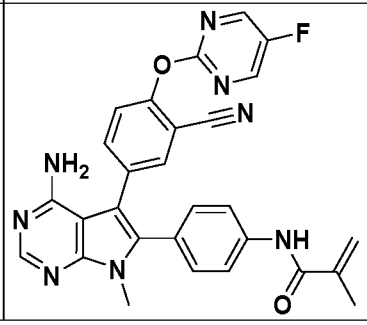
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 10,3, 8,3 Hz, 4H), 5,91 –5,80 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (p, *J* = 7,2, 6,3 Hz, 2H), 1,71 (p, *J* = 8,6, 7,8 Hz, 2H).	495,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,34 – 3,26 (m, 5H), 2,00 (dd, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 1,96 (s, 4H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,1–1,73 (ddd, *J* = 17,0, 8,4, 4,5 Hz, 3H).	525,30
2-acetil-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 2,74 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,84 – 1,72 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).	537,4
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)-2-fluorobenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,25 (dt, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (dd, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 5H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 2H).	513,2

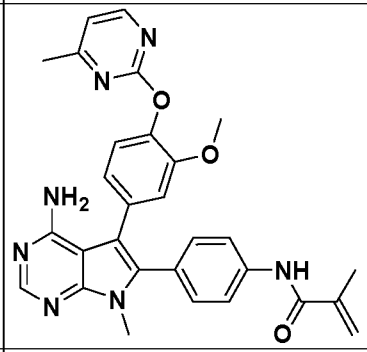
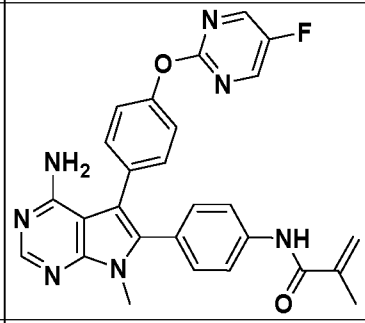
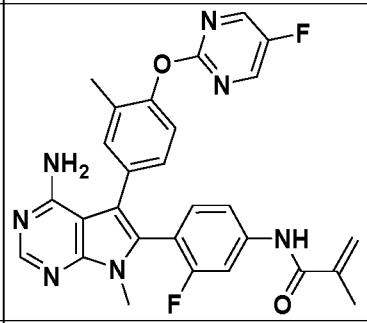
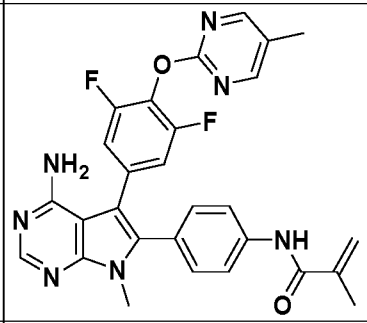
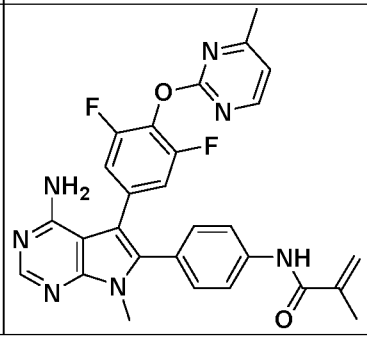
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00 (q, J = 4,3, 2,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 5,80 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H).	531,3
5-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)picolinamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,36 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H).	514,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 6,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,39 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,29 (s, 1H).	521,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,97 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).	511,3

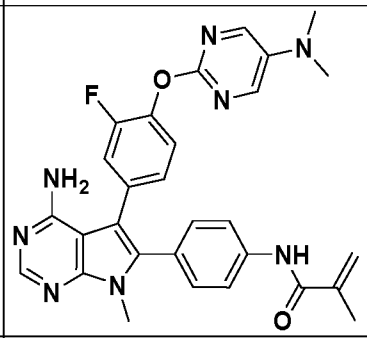
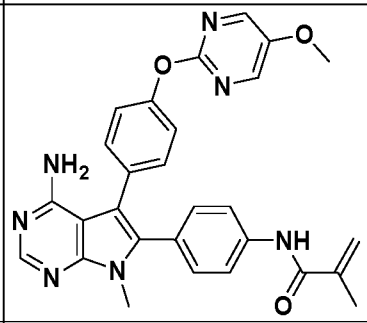
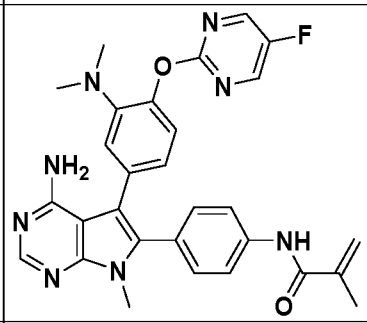
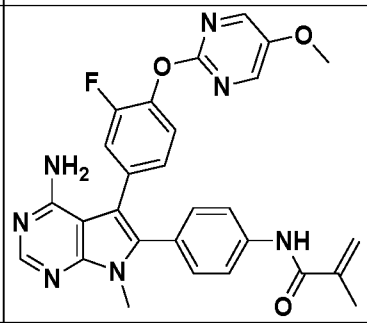
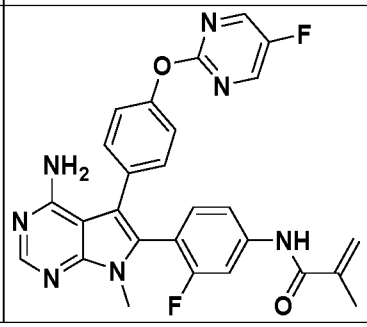
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 5,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,46 (dt, *J* = 12,9, 5,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,34 (s, 4H), 2,17 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,85 (s, 1H), 1,63 (s, 3H).	524,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 5,68 (dd, *J* = 11,6, 3,0 Hz, 2H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,33 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 4H), 1,89 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H).	484,4
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 5,83 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,72 – 5,64 (m, 2H), 5,56 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,78 (q, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 4H), 1,89 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H).	484,3
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ciclohex-1-enil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 5,71 – 5,64 (m, 2H), 5,56 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,33 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 4H), 1,88 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).	484,3
N-(4-(5-(4-(3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,8 Hz, 0H), 3,73 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,54 (s, 7H), 1,30 (s, 1H), 1,24 (s, 1H).	525,35

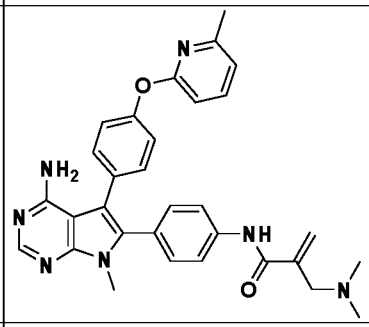
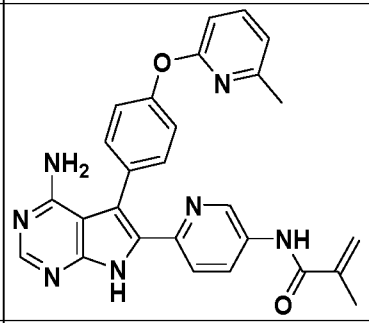
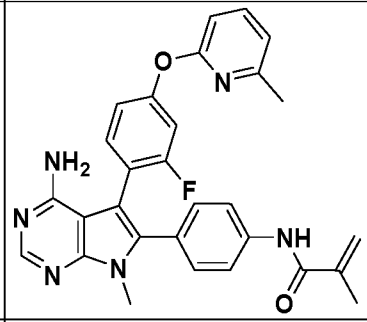
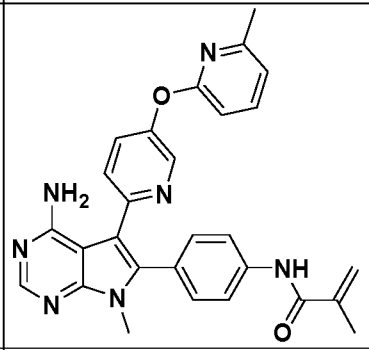
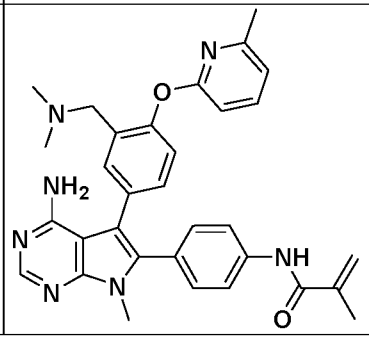
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)ciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,25 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (dd, *J* = 13,6, 5,3 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,98 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,92 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,03 (d, *J* = 5,3 Hz, 6H).	517,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((S)-2-metilpiperidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,80 – 5,73 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,60 (s,2H), 2,31 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,81 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 1,20 (s, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 2H).	513,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)ciclohex-1-enil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 5,83 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,24 – 5,18 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,67 – 2,63 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 2H).	500,2
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)ciclohex-3-eno-1-carboxamida		3RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 3H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,13 (dt, *J* = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 3,02 (dt, *J* = 13,0, 6,0 Hz, 1H), 2,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 4H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 4H), (m, 1H)	499,20

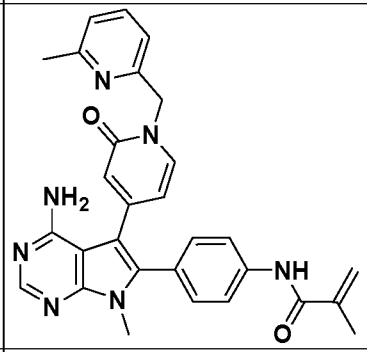
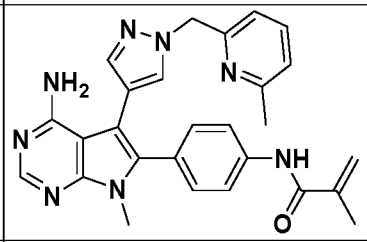
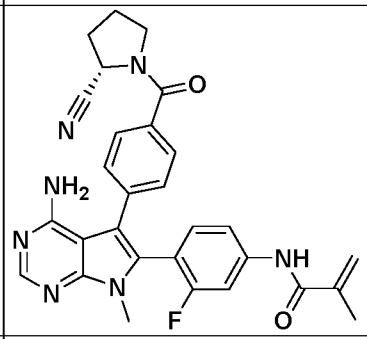
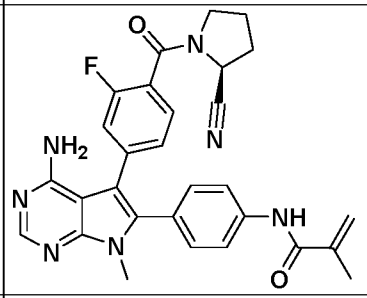
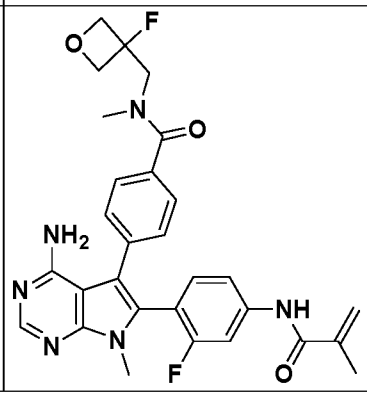
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-fluoro-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 – 7,79 (m, 2H), 7,76 – 7,60 (m, 2H), 7,43 – 6,93 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,49 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 1,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).	501,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilmetacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,04 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,69 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	505,25
4-(4-amino-7-metil-6-(4-(N-metilmetacrilamido)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 2H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,39 – 7,19 (m, 6H), 5,95 (s, 2H), 5,09 – 5,04 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,70 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,11 (s, 6H).	527,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2.6-difluoro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,50 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,08 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H).	549,45

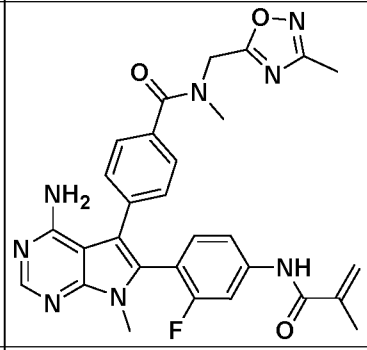
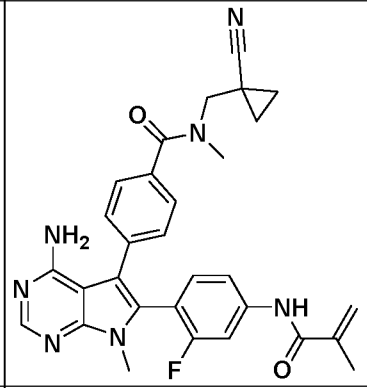
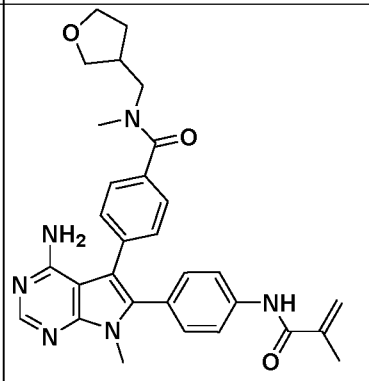
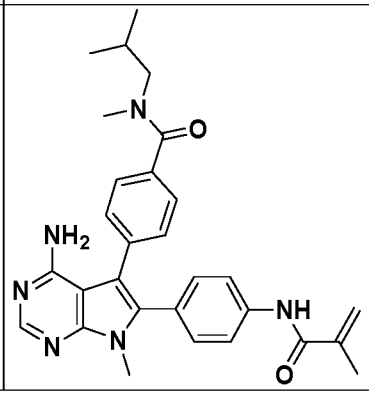
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 5,80 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 20,1 Hz, 4H), 4,06 (d, *J* = 22,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	529,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3-metoxi-2.2-dimetilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 7,88 – 7,71 (m, 2H), 7,74 – 7,50 (m, 2H), 7,40 – 6,99 (m, 4H), 5,79 (s, 3H), 5,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 0,86 (s, 6H).	527,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,98 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,88 (dd, *J* = 13,4, 6,6 Hz, 4H), 1,77 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).	485,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,98 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,88 (dd, *J* = 13,4, 6,6 Hz, 4H), 1,77 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).	485,25
N-(4-(4-amino-5-(3-ciano-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 2H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	521,20

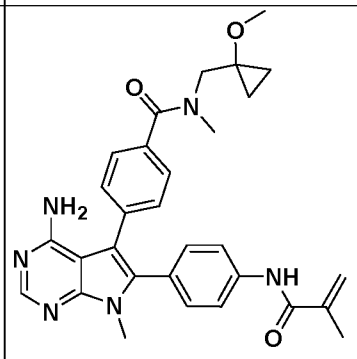
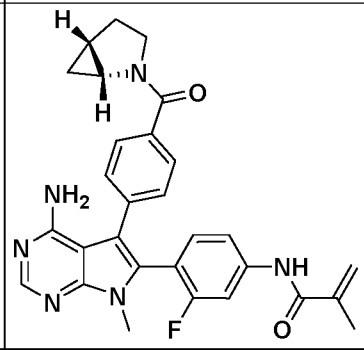
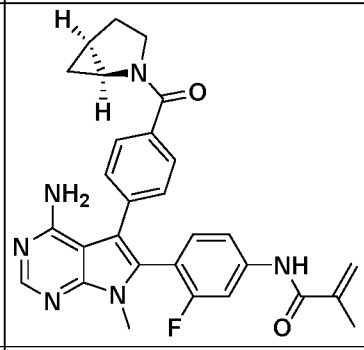
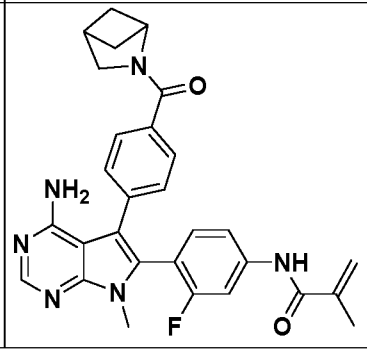
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	528,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,80 (t, J = 1,1 Hz, 2H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	496,15
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)-3-metilfenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	528,35
N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	528,15
N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	520,25

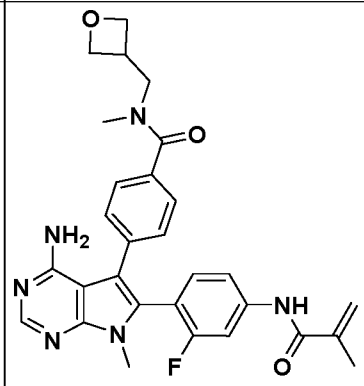
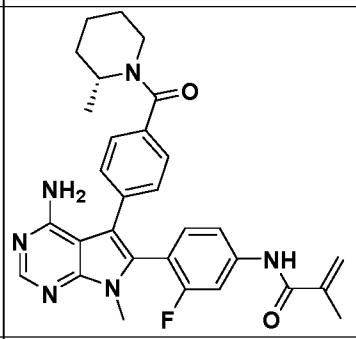
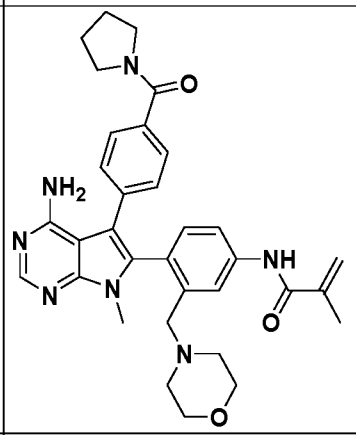
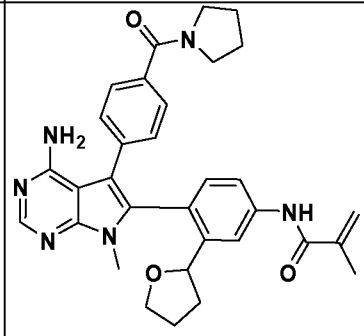
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-(dimetilamino)pirimidin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 7,87 – 7,65 (m, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 3H), 7,21 – 7,03 (m, 2H), 5,68 (d, J = 108,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 1,96 (s, 3H).	539,30
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 4H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	508,20
N-(4-(4-amino-5-(3-(dimetilamino)-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,91 – 7,63 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 – 6,99 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	539,30
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	526,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	514,35

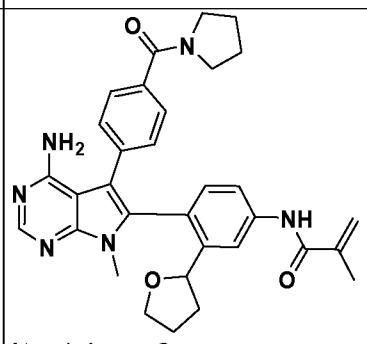
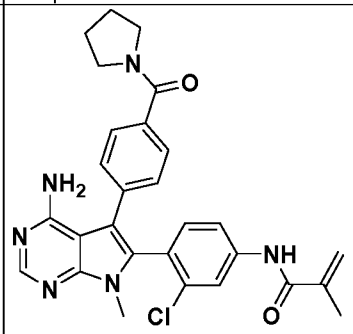
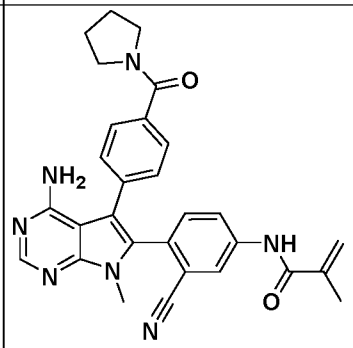
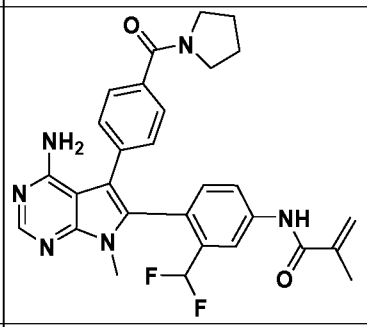
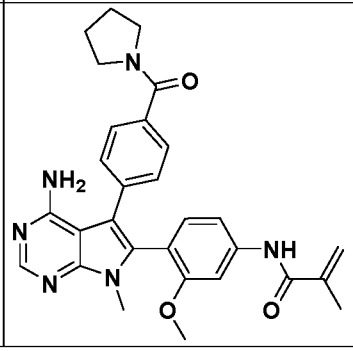
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-((dimetilamino)metil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 5,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 6H).	534,25
N-(6-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,35 – 7,16 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	478,30
N-(4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,40 – 7,21 (m, 3H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 3H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	509,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,96 – 6,91 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,58 – 5,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	492,25
N-(4-(4-amino-5-(3-((dimetilamino)metil)-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 18,4, 7,8 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (s,2H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	548,30

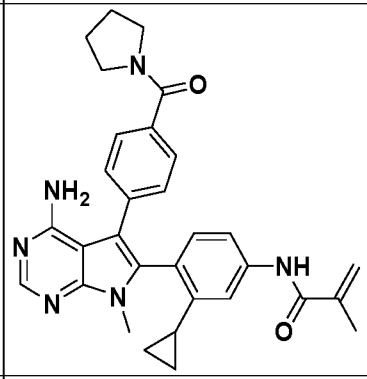
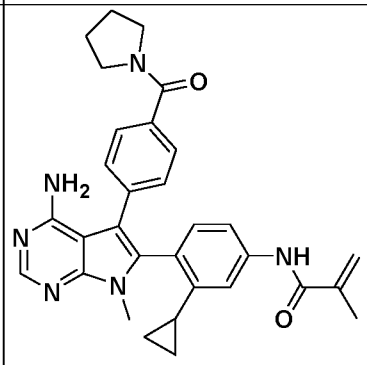
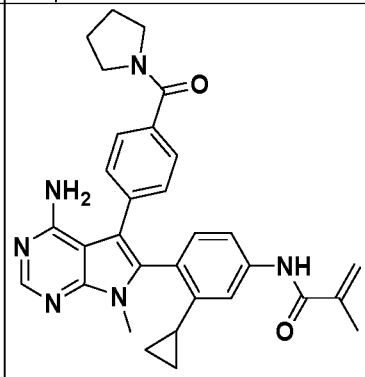
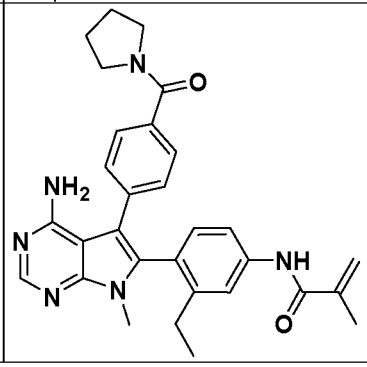
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2-oxo-1.2-dihidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	506,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,84 – 5,79 (m, 1H), 5,56 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	479,35
N-(4-(4-amino-5-(4-((S)-2-cianopirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 5,82 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,56 (s, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 12,7, 11,5, 6,1 Hz, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 5H).	524,2
(S)-N-(4-(4-amino-5-(4-(2-cianopirrolidina-1-carbonil)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,95 – 4,87 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (s, 4H).	524,40
4-(4-amino-6-(2-fluoro-4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,64(s, 5H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	547,30

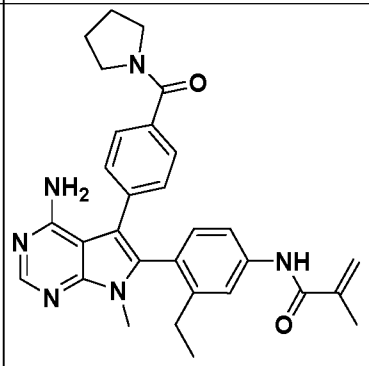
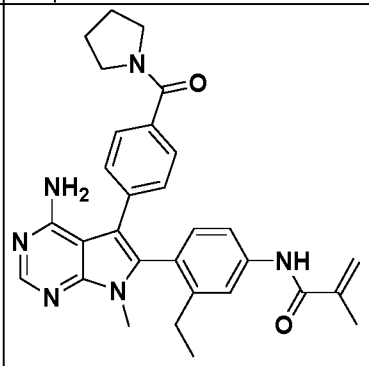
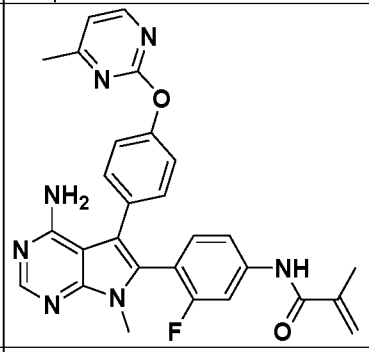
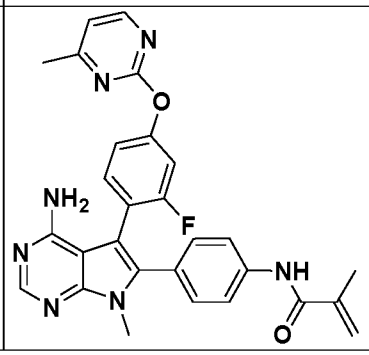
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(2-fluoro-4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,28 (s, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	555,30
4-(4-amino-6-(2-fluoro-4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-cianociclopropil)metil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,04 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,29 (s, 2H), 1,16 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H).	538,40
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,22 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,62 (s, 0,5H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,82 (s, 0,5H), 1,60 (s, 0,5H), 1,31 (s, 0,5H).	525,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-isobutil-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,03 – 1,85 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).	497,3

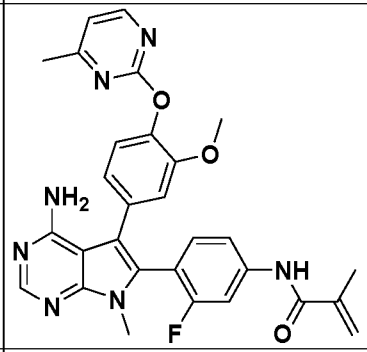
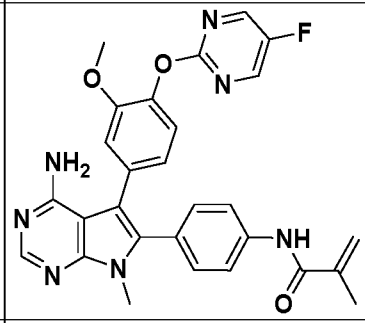
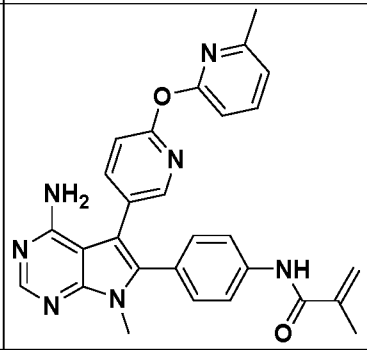
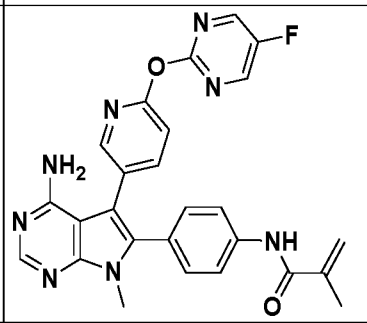
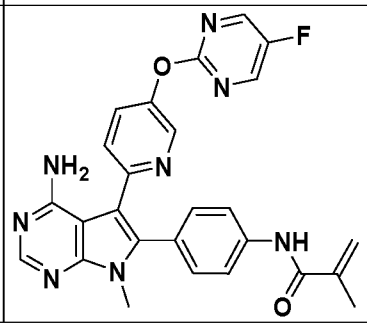
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-metoxiciclopropil)metil)-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,04 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 0,88 (s, 1H), 0,82 (s, 1H), 0,73 (s, 1H), 0,52 (s, 1H).	525,45
N-(4-(5-(4-((1R.5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 6,05 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 1H), 0,77 (s, 2H).	511,30
N-(4-(5-(4-((1S.5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,14 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 4H), 1,70 (s, 1H), 0,77 (s, 2H).	511,30
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,89 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 1,95 (s, 5H), 1,47 (s, 1H), 1,33 (s, 1H).	511,40

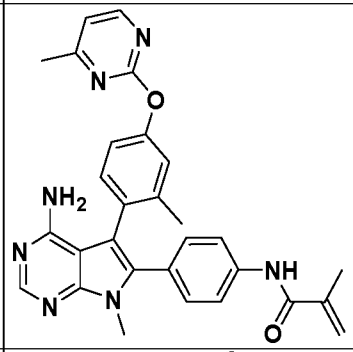
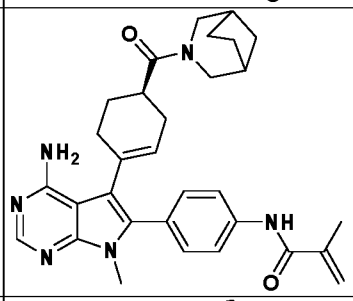
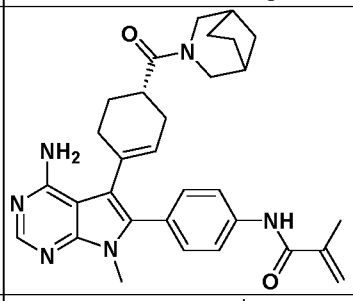
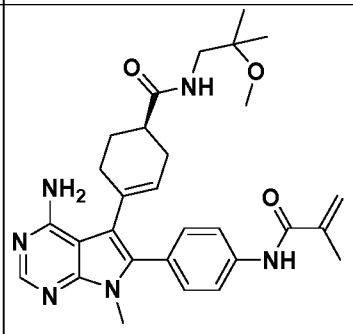
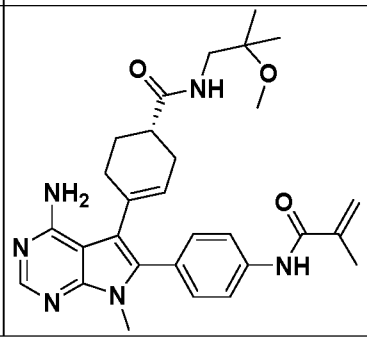
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(2-fluoro-4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 12,6, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 5,82 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,55 (s, 4H), 3,22 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	529,30
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,55 (s, 5H), 2,98 (s, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,51 (s, 1H), 1,36 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).	527,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(morfolinometil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 3H), 3,15 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,83 (dt, *J* = 19,2, 6,4 Hz, 3H).	580,50
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)fenil) metacrilamida (atropisómero 1)	 Atropisómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 13,8, 8,2 Hz, 3H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 3H), 1,96 (dq, *J* = 27,5, 6,8 Hz, 5H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,61 (dq, *J* = 12,7, 7,0 Hz, 1H), 1,34 (dq, *J* = 12,5, 8,1 Hz, 1H).	551,40

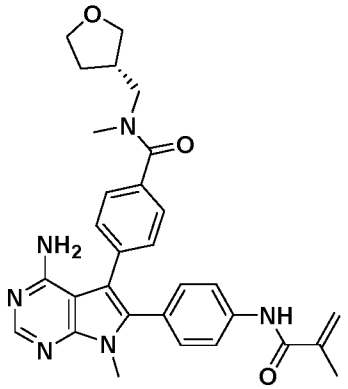
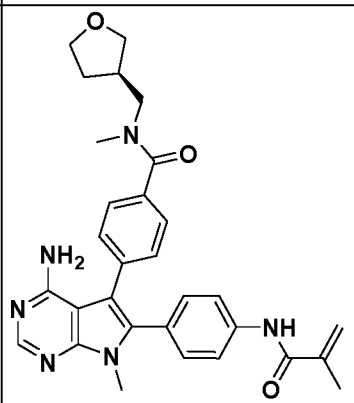
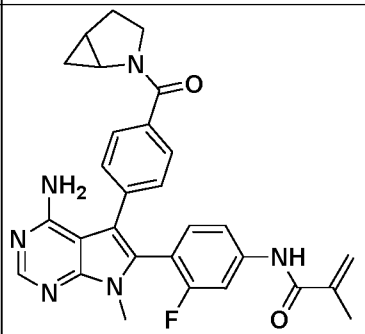
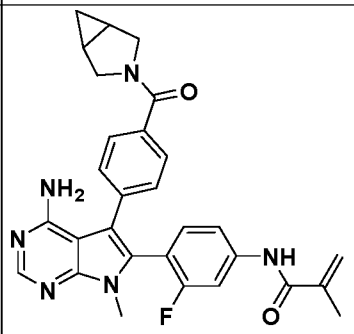
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)fenil) metacrilamida (atropisómero 1)	 Atropisómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 3H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 5,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 3H), 1,96 (dq, J = 27,5, 6,8 Hz, 5H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,61 (dq, J = 12,7, 7,0 Hz, 1H), 1,34 (dq, J = 12,5, 8,1 Hz, 1H).	551,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-clorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (dt, J = 18,3, 6,6 Hz, 4H), 1,98 – 1,93 (m, 3H), 1,83 (dt, J = 18,7, 6,6 Hz, 4H).	515,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-cianofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,88 – 1,78 (m, 4H).	506,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(difluorometil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 13,6 Hz, 6H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,82 (dq, J = 19,2, 6,7 Hz, 4H).	531,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metoxifenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,81 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,47 (s, 4H), 3,45 – 3,37 (m, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (dt, J = 17,0, 6,4 Hz, 4H).	511,40

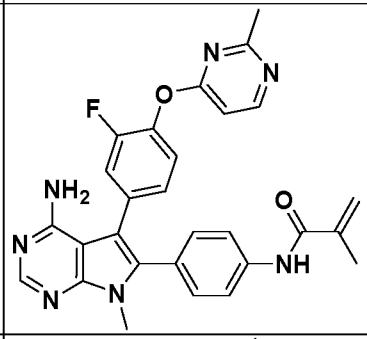
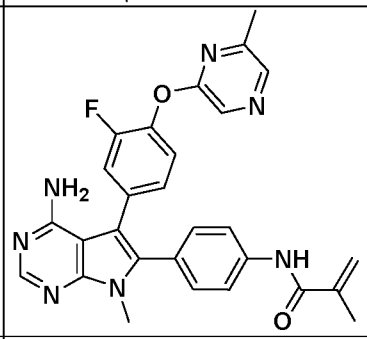
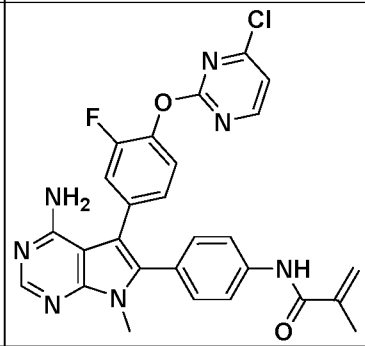
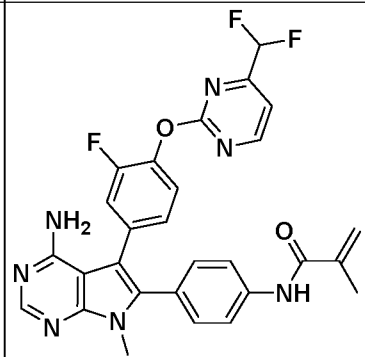
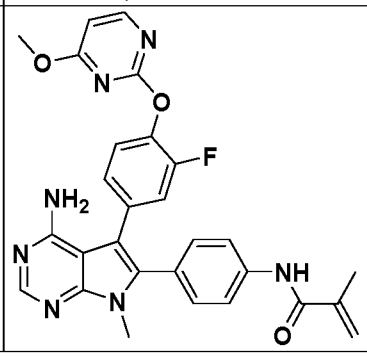
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-ciclopropilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,28 – 7,16 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,43 (dt, *J* = 17,2, 6,6 Hz, 4H), 1,94 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (dq, *J* = 18,6, 6,8 Hz, 4H), 1,52 – 1,40 (m, 1H), 0,84 (ddt, *J* = 10,2, 8,7, 4,0 Hz, 1H), 0,72 – 0,52 (m, 2H), 0,44 – 0,34 (m, 1H).	521,4
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-ciclopropilfenil) metacrilamida Atropisómero 1		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,43 (dt, *J* = 17,3, 6,6 Hz, 4H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,46 (td, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 0,84 (p, *J* = 4,9 Hz, 1H), 0,63 (ddt, *J* = 29,5, 9,2, 4,5 Hz, 2H), 0,39 (p, *J* = 4,8 Hz, 1H).	521,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-ciclopropilfenil) metacrilamida Atropisómero 2		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,32 – 7,16 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 4H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,83 (dq, *J* = 17,3, 6,5 Hz, 4H), 1,48 (td, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 0,85 (s, 1H), 0,66 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 0,58 (dt, *J* = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 0,43 – 0,36 (m, 1H).	521,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-etilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,19 – 5,79 (m, 3H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 7H), 2,29 (dt, *J* = 15,1, 7,4 Hz, 1H), 2,10 (dq, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,84 (dq, *J* = 18,9, 6,8 Hz, 4H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).	509,3

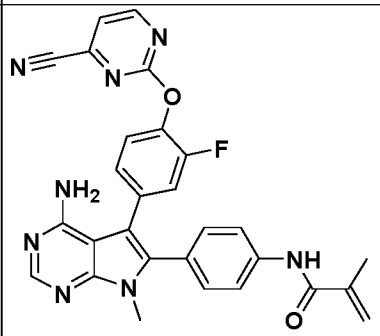
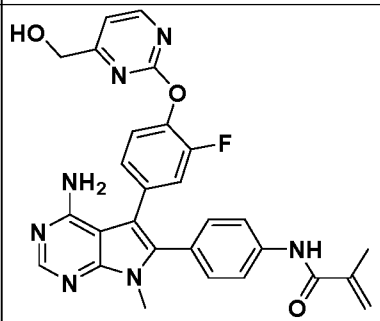
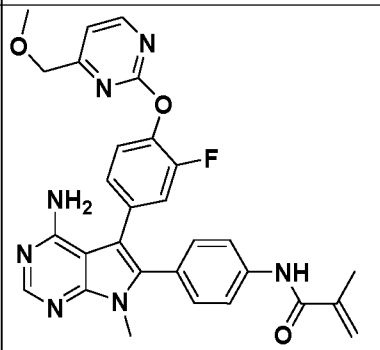
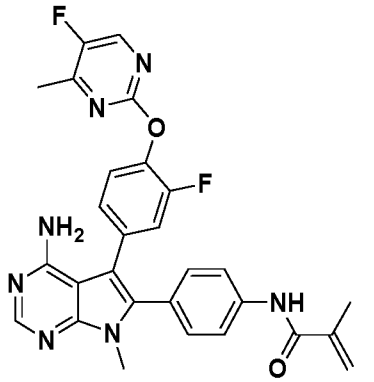
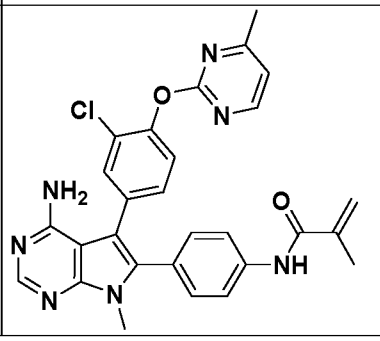
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-etilfenil) metacrilamida	 Atropisómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 7H), 2,30 (dt, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,10 (dq, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,85 (dq, *J* = 18,9, 6,8 Hz, 4H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).	509,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-etilfenil) metacrilamida	 Atropisómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,48 – 3,35 (m, 7H), 2,30 (dt, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,10 (dq, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,82 (dq, *J* = 18,6, 6,6 Hz, 4H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).	509,3
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	510,20
N-(4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	510,20

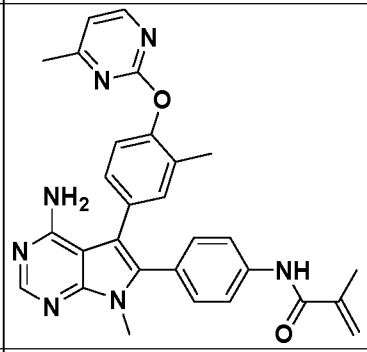
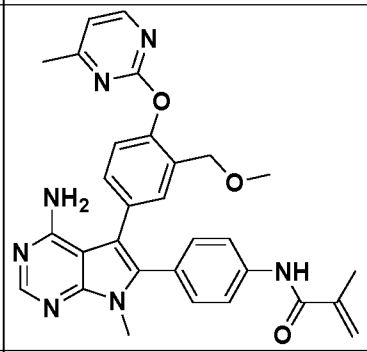
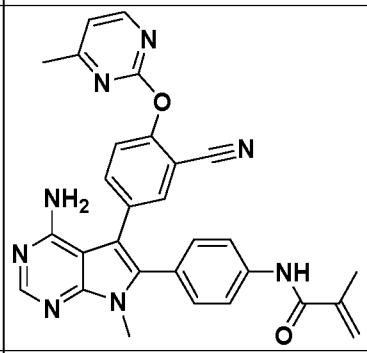
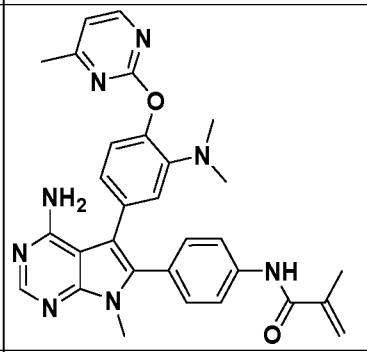
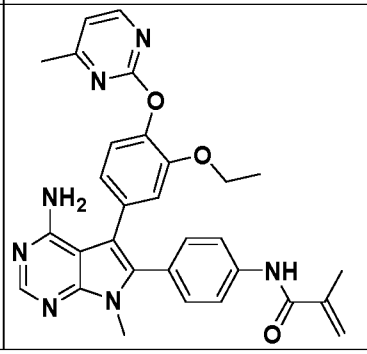
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	540,25
N-(4-(4-amino-5-(4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	526,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,42 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 14,6, 7,9 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	492,30
N-(4-(4-amino-5-(6-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 3H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 81,4 Hz, 3H), 5,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	497,25
N-(4-(4-amino-5-(5-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,84 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	497,30

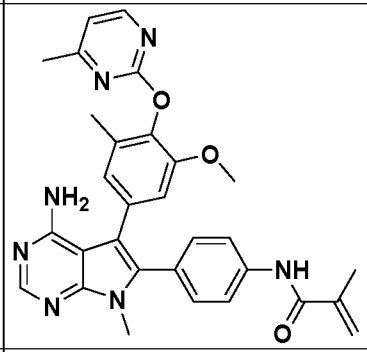
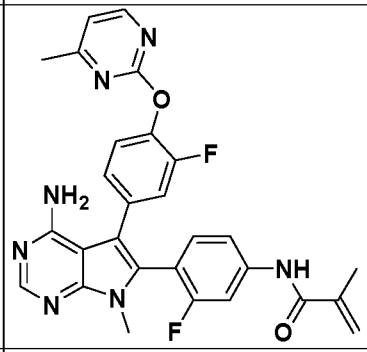
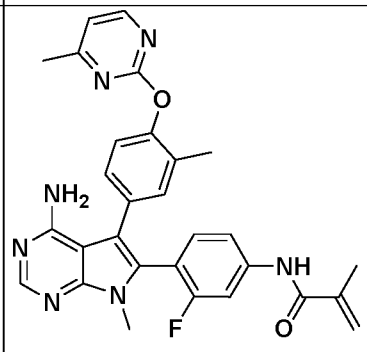
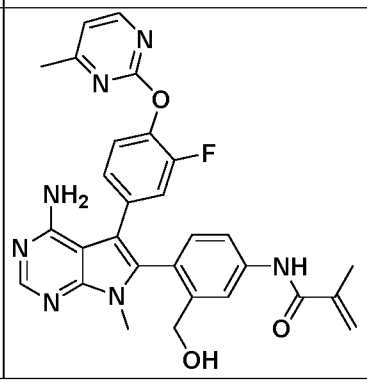
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 3H), 7,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	540,25
N-(4-(5-((4R)-4-(3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,8 Hz, 0H), 3,73 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,54 (s, 7H), 1,30 (s, 1H), 1,24 (s, 1H).	525,30
N-(4-(5-((4S)-4-(3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,8 Hz, 0H), 3,73 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,54 (s, 7H), 1,30 (s, 1H), 1,24 (s, 1H).	525,30
(R)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)ciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,83 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,19 (dd, *J* = 13,6, 6,5 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,21 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,66 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H).	517,25
(S)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)ciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,86 – 5,76 (m, 2H), 5,55 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,19 (dd, *J* = 13,6, 6,5 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 22,4 Hz, 2H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,94 – 1,87 (m, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,24 (s, 0H), 1,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H).	517,30

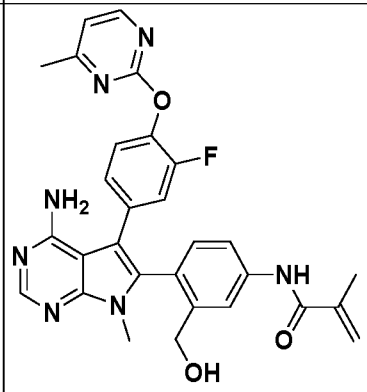
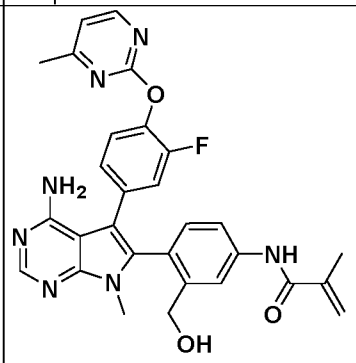
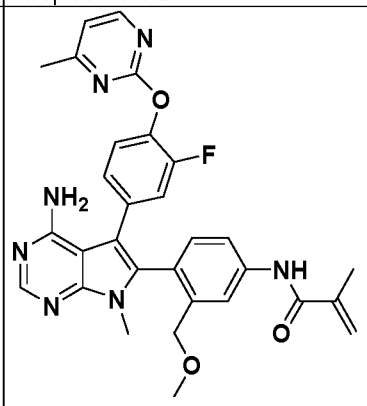
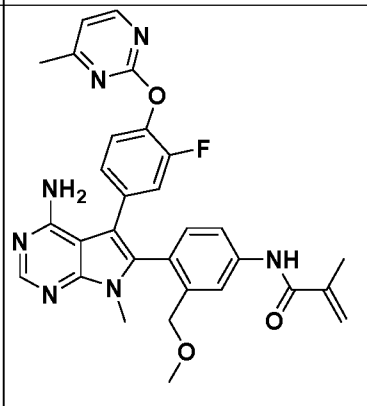
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,40 (s, 5H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,10 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,04 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,76 (s, 1H).	525,30
(R)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,40 (s, 5H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,10 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,04 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,76 (s, 1H).	525,30
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,03 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 4H), 1,69 (s, 4H), 1,59 (s, 1H) , 0,76 (s, 2H).	511,35
N-(4-(5-(4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,3 – 3,2 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,54 (s, 2H), 0,68 – 0,59 (m, 1H), 0,07 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H).	511,30

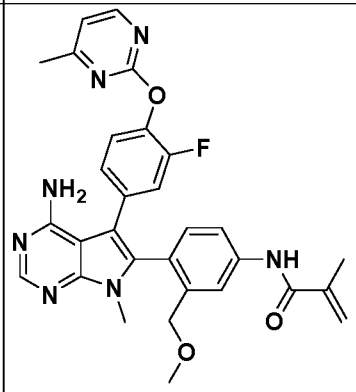
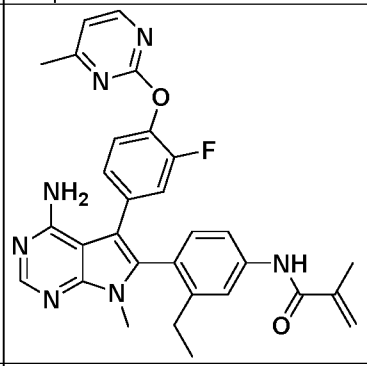
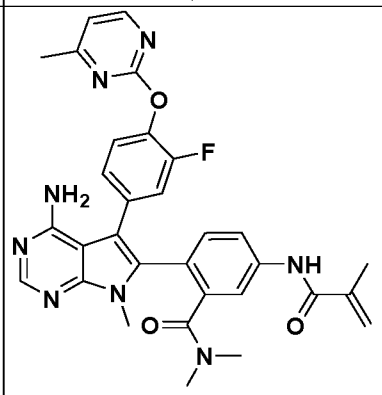
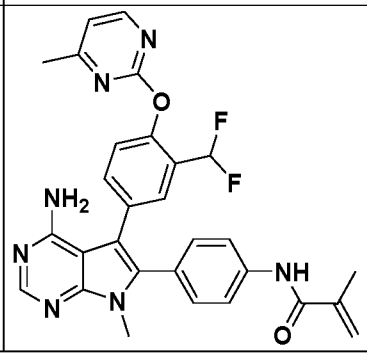
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((2-metilpirimidin-4-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	510,20
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpirazin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,45 – 8,14 (m, 3H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,42 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,02 (m, 2H), 6,27 – 5,90 (m, 1H), 5,80 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	510,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((4-cloropirimidin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,21 – 5,90 (m, 1H), 5,5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	530,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((4-(difluorometil)pirimidin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 6,88 (d, J = 54,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,81 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	546,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metoxipirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 – 7,24 (m, 3H), 7,20 (t, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	526,25

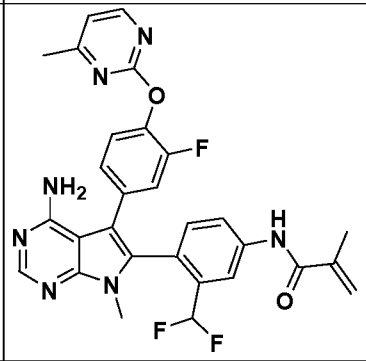
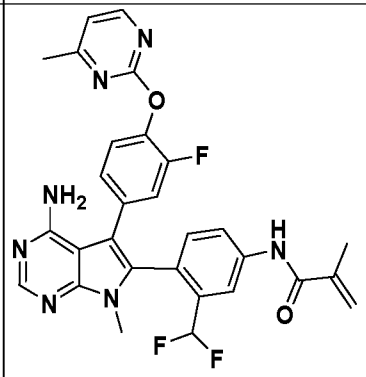
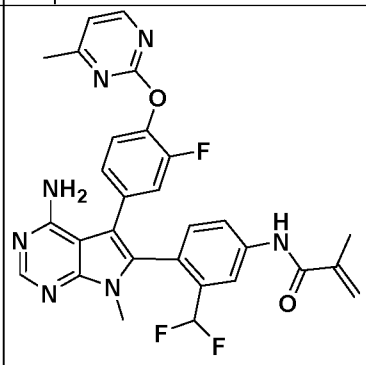
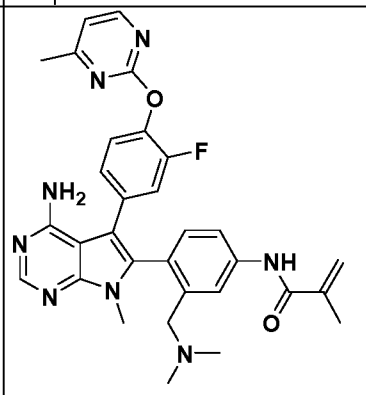
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((4-cianopirimidin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,4 Hz, 3H).	521,25
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(hidroximetil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 4H), 7,19 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 5,84 – 5,79 (m, 1H), 5,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	526,10
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(metoximetil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	540,20
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,81 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,43 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	528,40
N-(4-(4-amino-5-(3-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	526,15

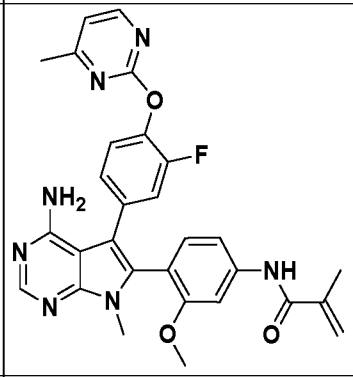
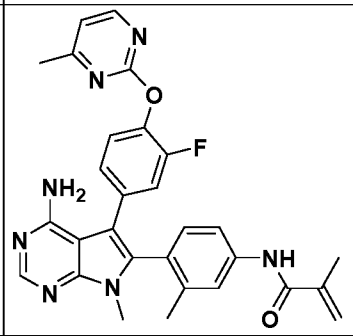
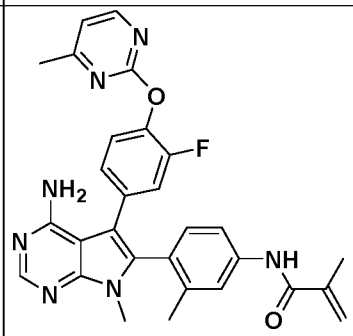
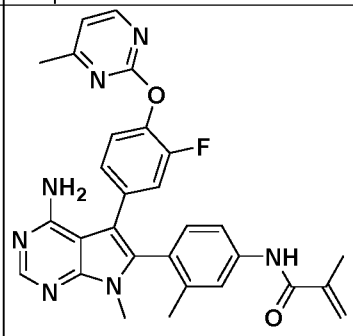
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 3H), 5,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	506,25
N-(4-(4-amino-5-(3-(metoximetil)-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	536,40
N-(4-(4-amino-5-(3-ciano-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 3H), 7,53 (t, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	517,25
N-(4-(4-amino-5-(3-(dimetilamino)-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 – 7,58 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	535,45
N-(4-(4-amino-5-(3-etoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,44 – 2,31 (m, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).	536,45

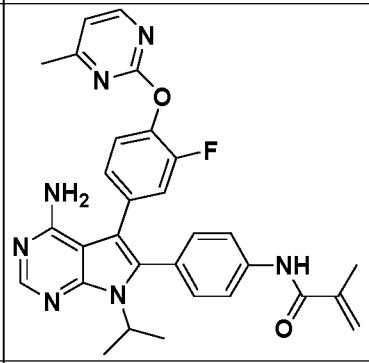
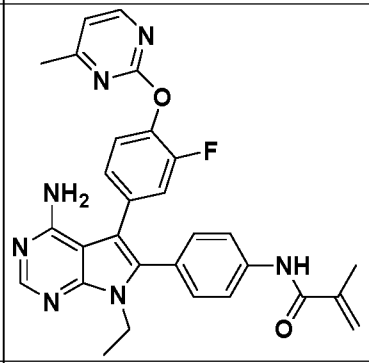
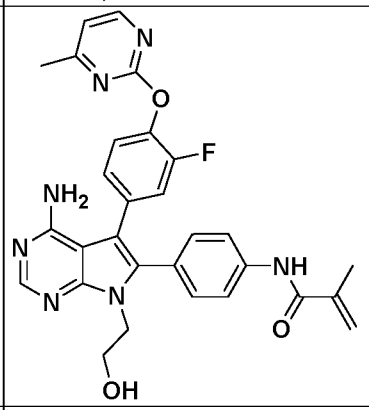
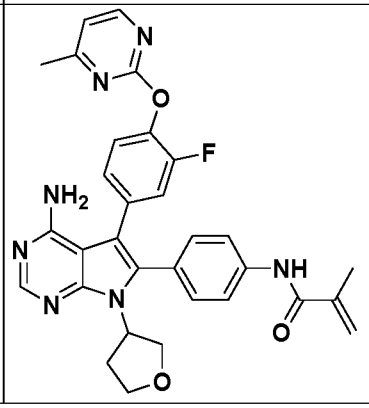
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-5-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 – 7,69 (m, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	536,45
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	528,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 12,4, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14(d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,5 Hz, 3H).	524,35
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(hidroximetil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,17 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 13,9, 5,3 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,6 Hz, 3H).	540,40

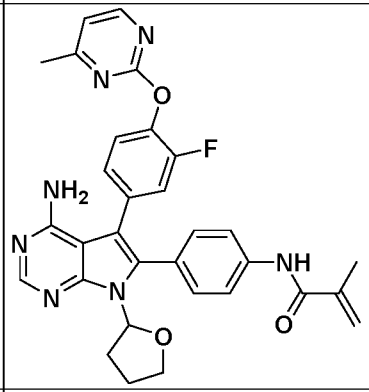
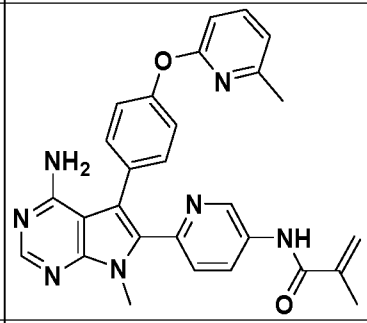
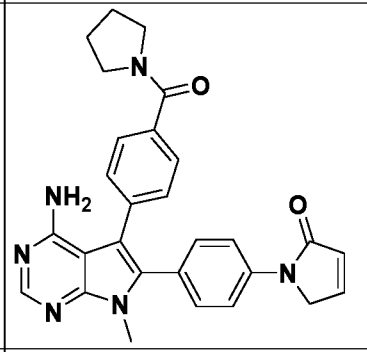
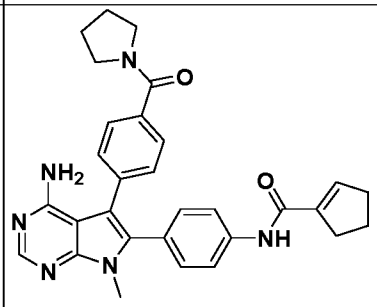
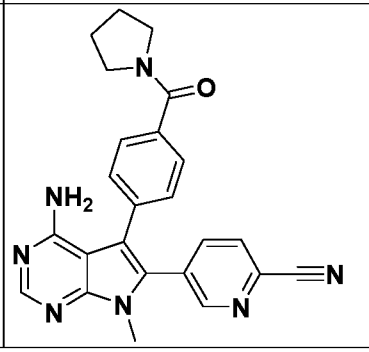
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(hidroximetil)fenil) metacrilamida	 Atropisómero A	RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,41 – 8,32 (m, 2H), 7,82 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,13 – 2,08 (m, 3H).	540,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(hidroximetil)fenil) metacrilamida	 Atropisómero B	RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,10 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	540,45
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(metoximetil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,84 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	554,25
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(metoximetil)fenil) metacrilamida	 Atropisómero A	RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,14 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	554,45

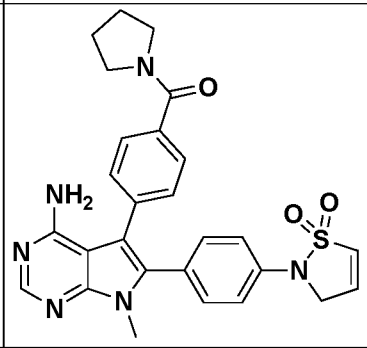
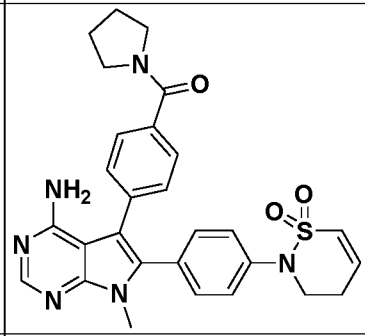
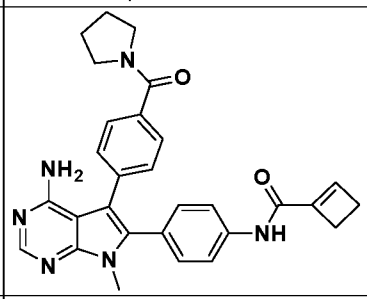
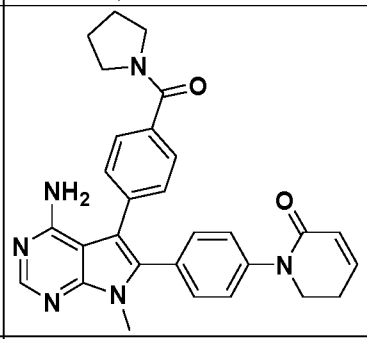
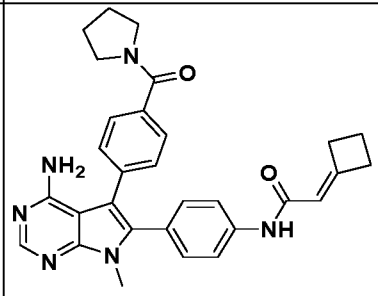
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(metoximetil)fenil) metacrilamida	 Atropisómero B	RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 2,08 (m, 3H).	554,45
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-etilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (dd, *J* = 14,9, 7,2 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	538,25
2-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metacrilamido-N,N-dimetilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	581,3
N-(4-(4-amino-5-(3-(difluorometil)-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,00 – 6,71 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	542,2

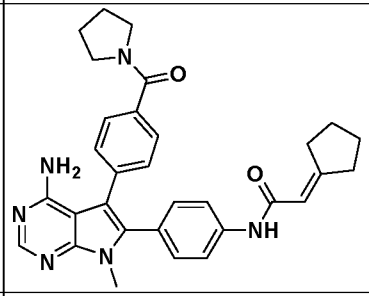
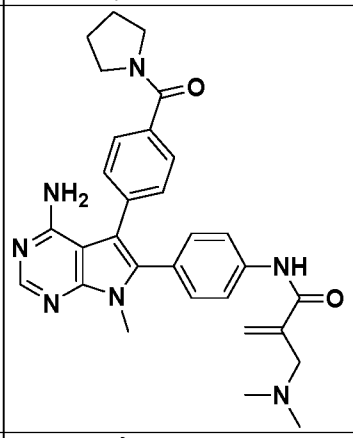
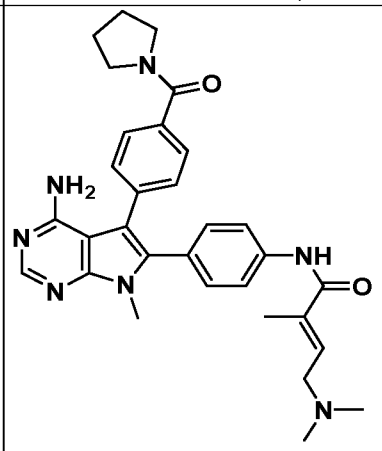
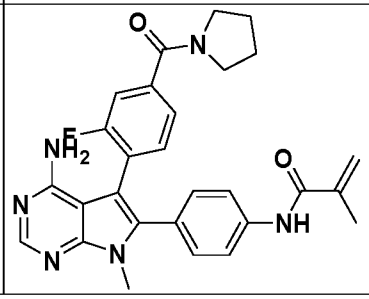
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(difluorometil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	560,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(difluorometil)fenil) metacrilamida Atropisómero A		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,11 (dd, *J* = 1,6, 0,9 Hz, 3H).	560,35
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-(difluorometil)fenil) metacrilamida Atropisómero B		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,56 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	560,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-((dimetilamino)metil)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,4 (d, *J* = 14,1 Hz, 3H), 3,15 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 9H).	567,30

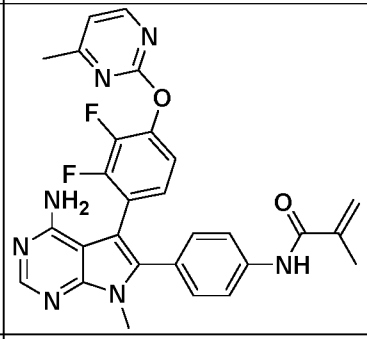
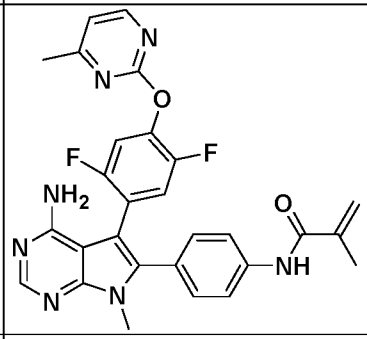
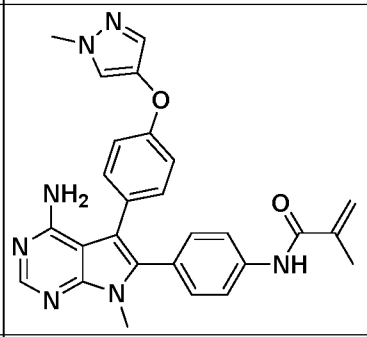
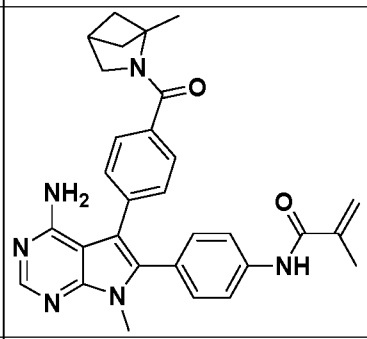
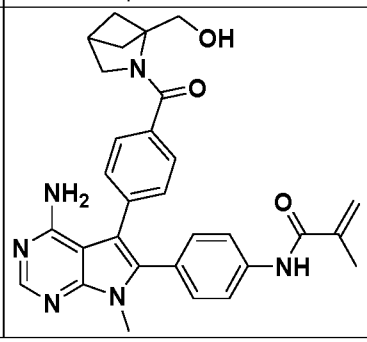
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metoxifenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	540,25
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,4 Hz, 6H).	524,25
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida Atropisómero A		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).	524,25
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida Atropisómero B		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).	524,25

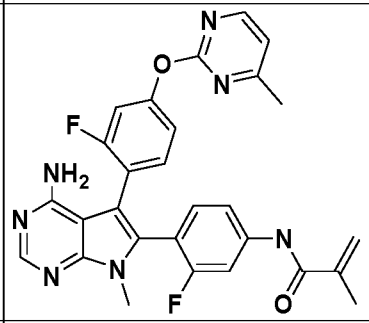
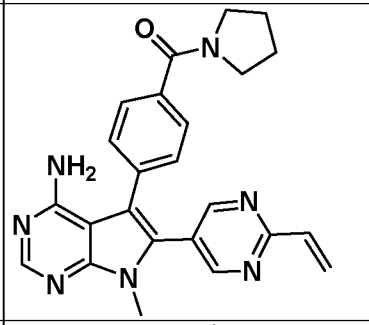
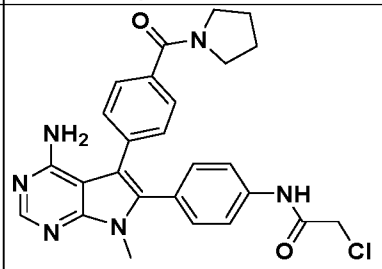
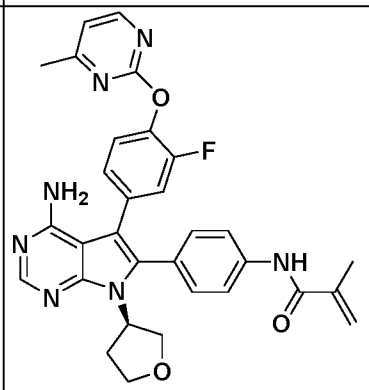
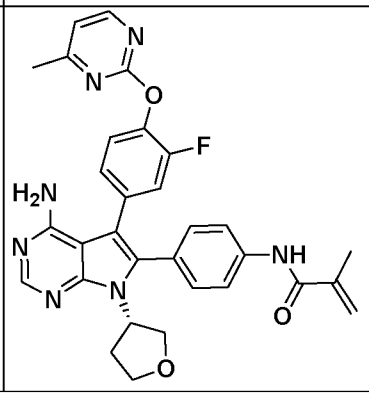
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,33 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).	538,2
N-(4-(4-amino-7-etil-5-(3-fluoro-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,22 – 1,10 (m, 3H).	524,4
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	540,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 3,5 Hz, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,18 (dt, *J* = 14,4, 8,0 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,77 (dq, *J* = 14,1, 7,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,96 (s, 3H).	566,45

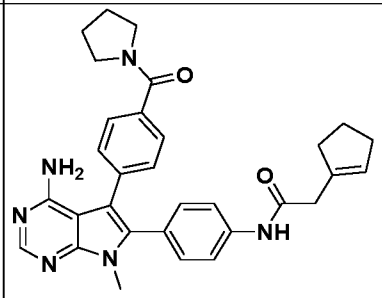
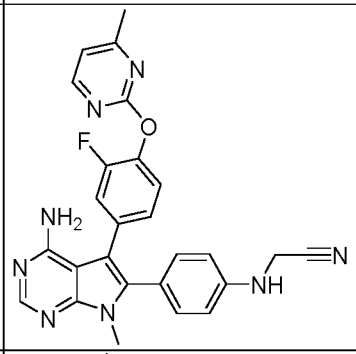
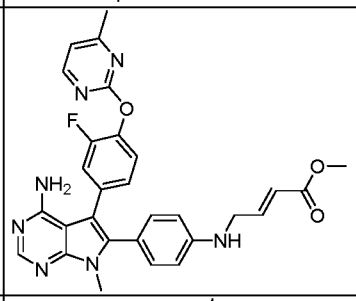
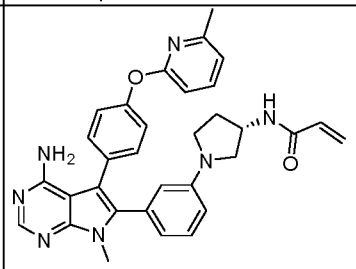
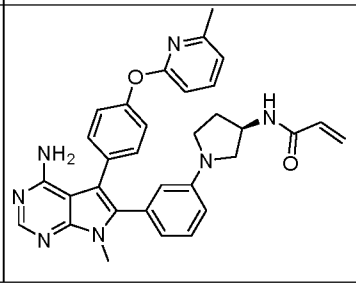
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (d, J = 29,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (s, 1H).	566,45
N-(6-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,02 – 8,97 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,59 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	492,20
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-1H-pirrol-2(5H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,25 (dt, J = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,61 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (dt, J = 13,7, 6,5 Hz, 4H), 1,85 (dt, J = 11,2, 6,2 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H).	479,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclopent-1-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 4H), 6,70 (p, J = 2,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (dt, J = 16,5, 6,4 Hz, 4H), 2,57 (tt, J = 6,9, 2,2 Hz, 2H), 2,51 (tt, J = 6,9, 2,2 Hz, 2H), 1,97 – 1,76 (m, 6H).	507,40
5-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)picolinonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,84 (dt, J = 19,2, 6,8 Hz, 4H).	424,30

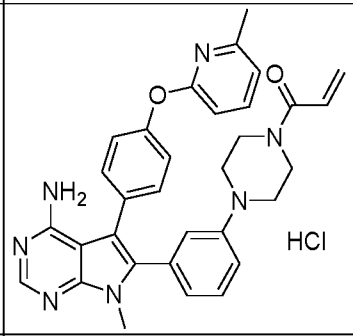
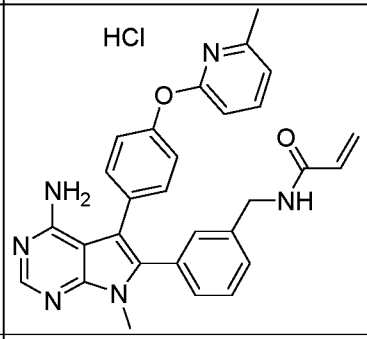
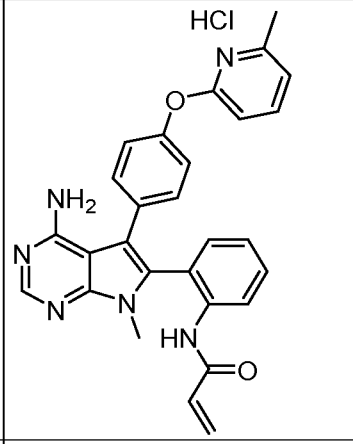
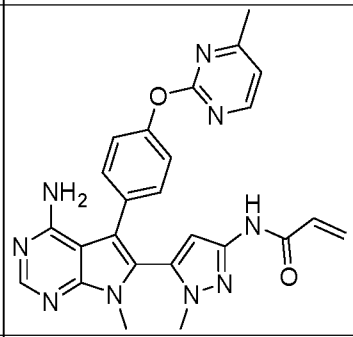
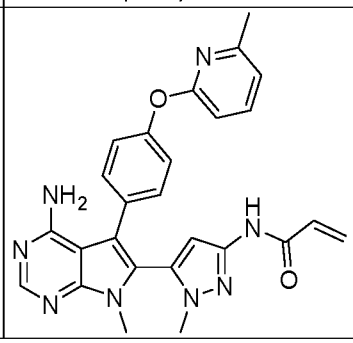
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(4-(4-amino-6-(4-(1,1-dioxidoisotiazol-2(3H)-il)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 13,6, 8,3 Hz, 4H), 7,28 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 5,96 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (dt, J = 13,0, 6,5 Hz, 4H), 1,84 (dt, J = 18,6, 6,9 Hz, 4H).	515,35
(4-(4-amino-6-(4-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1.2-tiazin-2-il)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 – 7,18 (m, 6H), 5,93 (dd, J = 80,2, 10,4 Hz, 4H), 4,52 – 4,21 (m, 2H), 3,86 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (dt, J = 20,3, 6,5 Hz, 4H), 1,84 (dt, J = 18,5, 6,7 Hz, 4H).	529,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)ciclobut-1-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 4H), 6,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (dt, J = 18,5, 6,5 Hz, 4H), 2,74 – 2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 1,83 (dq, J = 18,0, 6,9 Hz, 4H).	493,20
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-5.6-dihidropiridin-2(1H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,25 (m, 6H), 6,83 (dt, J = 9,7, 4,2 Hz, 1H), 5,91 (dt, J = 9,7, 1,8 Hz, 3H), 3,83 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,44 (dt, J = 13,7, 6,5 Hz, 4H), 2,48 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,84 (dq, J = 18,2, 6,8 Hz, 4H).	493,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-ciclobutilideneacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,32 – 7,15 (m, 4H), 5,81 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,47 – 3,32 (m, 4H), 3,10 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,05 (p, J = 7,9 Hz, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 4H).	507,30

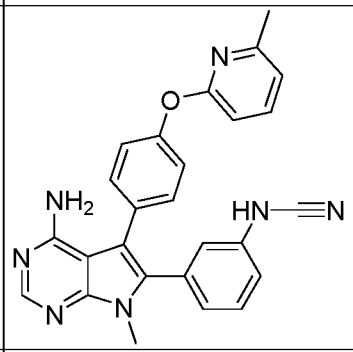
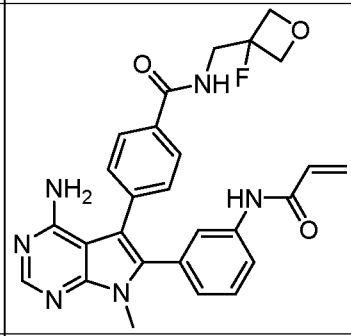
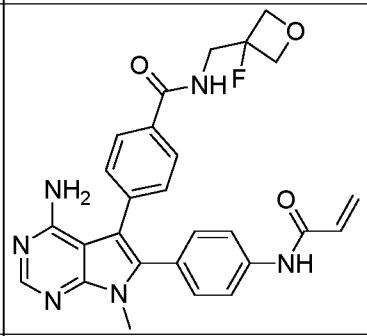
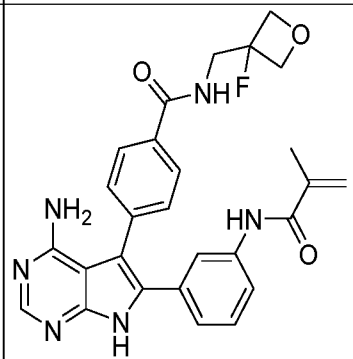
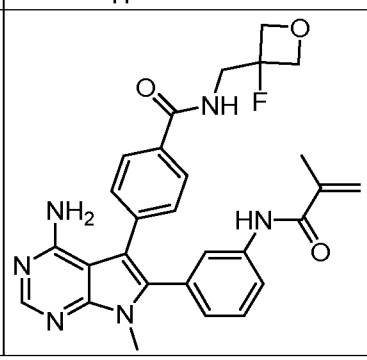
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-ciclopentilideneacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 4H), 6,01 (q, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (dt, *J* = 15,8, 6,4 Hz, 4H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (dp, *J* = 17,8, 6,6 Hz, 4H), 1,64 (dp, *J* = 34,2, 7,0 Hz, 4H).	521,40
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-((dimetilamino)metil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 6,02 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,62 – 3,41 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,89 – 1,80 (m, 4H).	524,35
(E)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)-2-metilbut-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 – 7,05 (m, 4H), 6,89 (t, J = 1,6Hz, 1H), 6, 03 – 5,80 (m 1H), 3,60 (s, 3H).3,47 – 3,41 (m, 4H), 3,04 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,87 (s, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 4H).	538,30
N-(4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,92 – 1,77 (m, 4H).	499,25

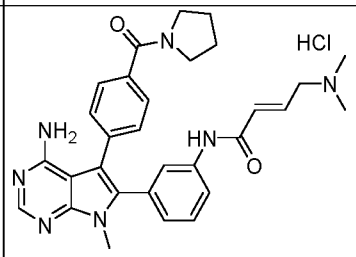
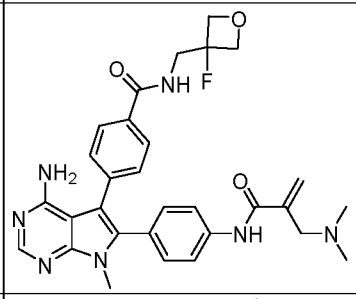
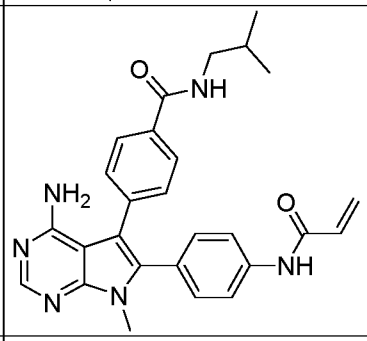
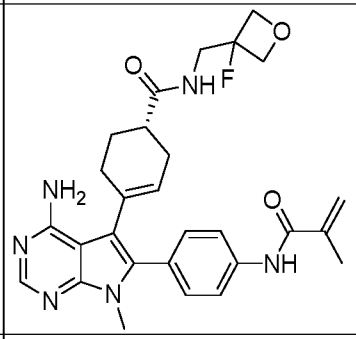
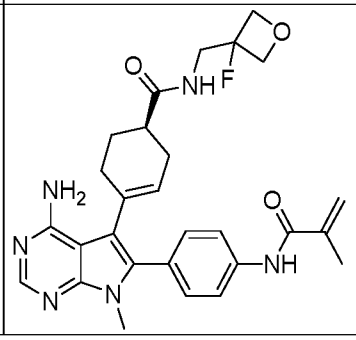
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(2,3-difluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 – 6,94 (m, 5H), 6,04 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	528,30
N-(4-(4-amino-5-(2,5-difluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,85 – 5,77 (m, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	528,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H).	480,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(1-metil-2-aza-biciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (dd, J = 4,5, 1,9 Hz, 2H).	507,3
N-(4-(4-amino-5-(4-(1-(hidroximetil)-2-aza-biciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 4H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,12 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,93 – 1,87 (m, 2H), 1,47 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H).	523,2

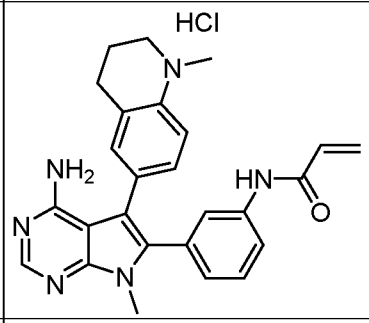
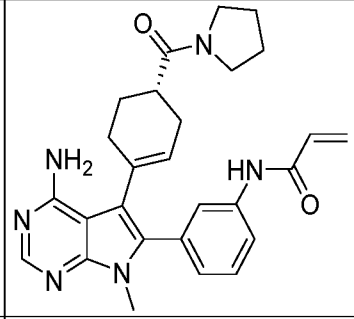
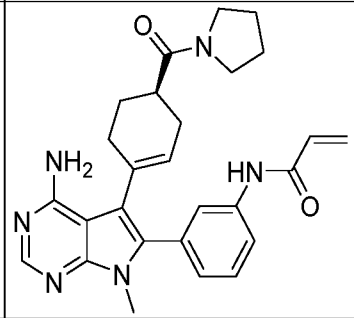
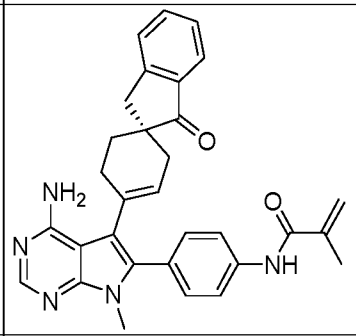
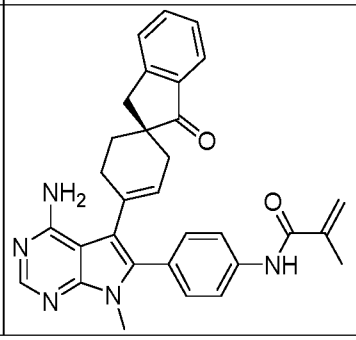
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	528,40
(4-(4-amino-7-metil-6-(2-vinilpirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 17,3, 10,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 17,3, 2,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (dt, *J* = 16,8, 6,5 Hz, 4H), 1,84 (dq, *J* = 18,7, 6,8 Hz, 4H).	462,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-cloroacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68 (s, 3H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 15,1, 7,9 Hz, 4H), 5,94 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 16,0, 8,9 Hz, 4H), 1,84 (dd, *J* = 18,3, 6,3 Hz, 5H).	489,25
(R)-N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,68 (p, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,18 (dt, *J* = 15,3, 8,2 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,77 (dq, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (dd, *J* = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	566,25
(S)-N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,68 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 3,97 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,76 (dq, *J* = 14,2, 7,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	566,20

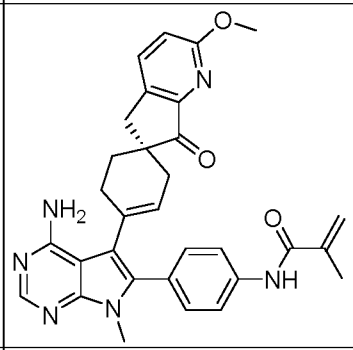
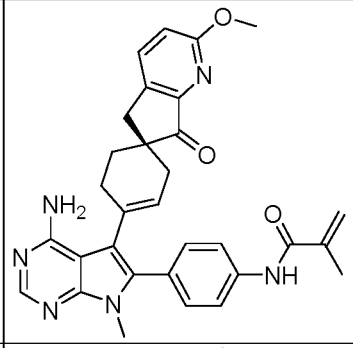
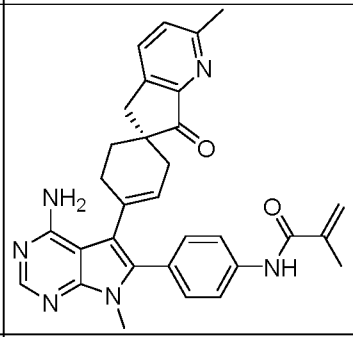
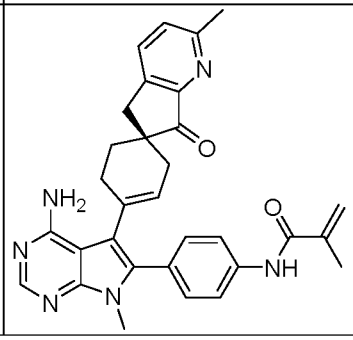
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-(ciclopent-1-en-1-il)acetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (dt, J = 18,2, 6,4 Hz, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,84 (tdd, J = 12,4, 7,0, 3,8 Hz, 6H).	521,35
2-((4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)amino)acetonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,41-8,36 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 2H)	460,3
metil (2*E*)-4-{[4-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]amino}but-2-enoato		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,18-7,02 (m, 6H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,03(d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	540,3
N-[(3*S*)-1--[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]pirrolidin-3-il]prop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (s, 1 H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 6,38 - 6,25 (m, 2H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H) , 5,05 - 4,96 (m, 2H), 4,76 - 4,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H) 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,39 - 3,05 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H).	546,1
N-[(3*R*)-1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]pirrolidin-3-il]prop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (s, 1 H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 6,38 - 6,25 (m, 2H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,93 - 5,83 (m, 1H) , 5,05 - 4,96 (m, 2H), 4,76 - 4,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H) 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,39 - 3,05 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H)	546,1

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-{4-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona clorhidrato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,63-7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02-7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,55-4,47 (d, *J* = 32,4 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,75-3,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,31-2,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).	529,3
N-{[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]metil}prop-2-enamida clorhidrato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 8,71-8,67 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,20 (m, 6H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 6,16 - 6,05 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 2,1, 10,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	491,1
N-[2-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]prop-2-enamida clorhidrato		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,10 (s, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,11 (br d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,17 - 5,99 (m, 2H), 5,58 - 5,50 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,88 - 4,82 (m, 4H), 4,51 (s, 11H), 3,54 (s, 4H), 2,36 - 2,27 (m, 3H)	477,2
N-[5-(4-amino-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7*H*pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]prop-2-enamida		^{1}HNMR (400 MHz, Metanol-d_4): *δ* 8,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,40 - 6,23 (m, 2H), 5,68 (dd, *J* = 2,4, 9,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 4H), 3,61 - 3,56 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).	482,3
N-[5-(4-amino7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]prop-2-enamida		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 10,73 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 - 3,75 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).	481,3

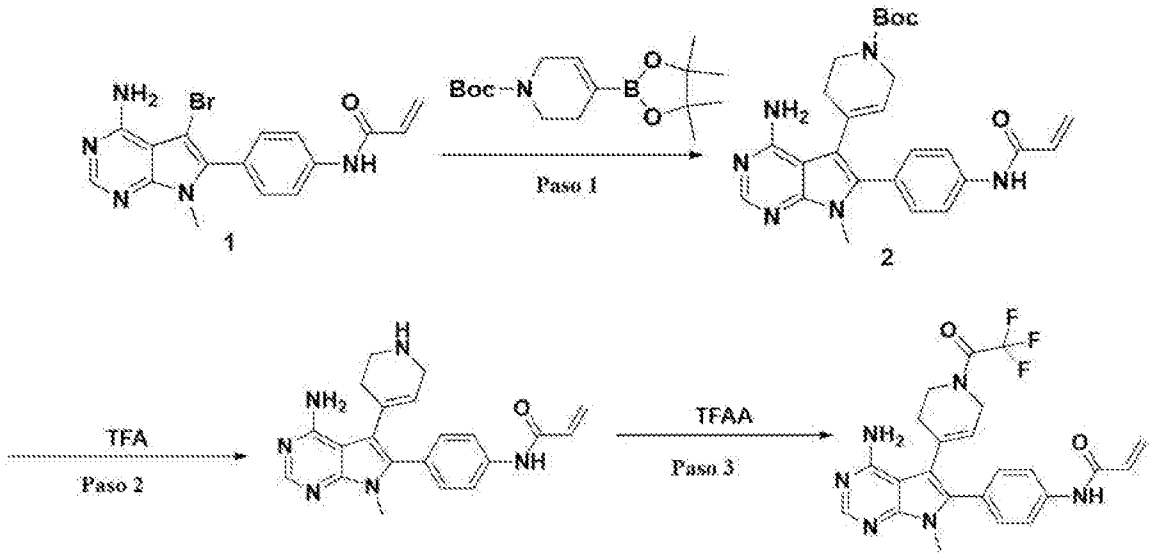
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
[3-[4-amino-7-metil-5-[4-[(6-metil-2-piridil)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]cianamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (br, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	448,2
4-{4-amino-7-metil-6-[3-(prop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,24 (s, 1H), 8,83-8,77 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,47-6,35 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 4,73-4,55(m, 4H), 3,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 6,0 Hz 1H), 3,60 (s, 3H).	501,1
4-{4-amino-7-metil-6-[4-(prop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 10,27 (s, 1H), 8,82-8,74 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33-7,24 (m, 4H), 6,48-6,38 (m, 1H), 6,30-6,23 (m, 1H), 5,93 (br, 1H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,71-4,52 (m, 4H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,60 (s, 3H).	501,1
4-[4-amino-6-[3-(2-metilprop-2-enoilamino)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-N-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]benzamida		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 12,16 (br, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,51(s, 1H), 4,74-4,59 (m, 4H), 3,82 (dd, *J* = 19,6 Hz, 6,6 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H).	501,1
4-{4-amino-7-metil-6-[3-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-*N*-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]benzamida		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 9,88 (s, 1H), 8,81-8,78 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,70-4,57 (m, 4H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).	515,1,

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(2*E*)-*N*-(3-{4-amino-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida clorhidrato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,99 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 4H), 2,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 1,88-1,76 (m, 4H).	524,4
4-[4-amino-6-(4-{2-[(dimetilamino)metil]prop-2-enamido}fenil)-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-*N*-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,83-8,74 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,30-6,20 (m, 1H), 5,83 (br, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,74-4,53 (m, 4H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 2,91-2,78 (d, *J* = 16,0 Hz, 6H).	558,2
4-{4-amino-7-metil-6-[4-(prop-2-enamido)fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-*N*-(2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,47-6,34 (m, 2H), 5,81-5,78 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).	469,2
(1*S*)-4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]ciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,95 (s, 1H), 8,35-8,24 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 6,60 - 6,24 (m, 2H), 5,92 - 5,72 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,68 - 4,43 (m, 4H), 3,63 - 3,53 (m, 4H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 2,16 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H).	519,1
(1*R*)-4-{4-amino-7-metil-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-[(3-fluorooxetan-3-il)metil]ciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,96 (s, 1H), 8,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,44 (br s, 2H), 5,88 - 5,70 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,64 - 4,46 (m, 4H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,93-83 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H).	519,1

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-{3-[4-amino-7-metil-5-(1-metil-1.2.3.4-tetrahidroquinolin-6-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}prop-2-enamida clorhidrato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,60 - 10,32 (m, 1H), 8,59 - 8,40 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,71 (m, 1H), 3,65 - 3,64 (m, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 1,86 (m, 2H)	439,1
N-(3-{4-amino-7-metil-5-[(4S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)prop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,530 (br, 2H), 6,491-6,423 (m, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 2H), 3,69 - 3,53 (m, 3H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,42 - 3,40 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,37 - 2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,58 (m, 8H),	471,1
N-(3-{4-amino-7-metil-5-[(4*R*)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)prop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,526 (br, 2H), 6,493-6,425(m, 1H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 5,85 - 5,69 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,52 - 3,40 (m, 4H), 3,34 - 3,20 (m, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,38 - 2,14 (m, 2H), 2,01 - 1,56 (m, 8H).	471,1
N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(1*R*)-3'-oxo-1',3'-dihidrospiro[ciclohexano-1.2'-inden]-3-en-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400MHz, Metanol-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,70 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H).	504,1
N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(1*S*)-3'-oxo-1',3'-dihidrospiro[ciclohexano-1.2'-inden]-3-en-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		^{1}HNMR (400MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,55 - 2,34 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H).	504,1

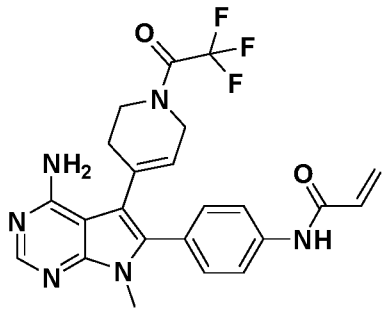
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-{4-amino-5-[(1*R*)-2'-metoxi-7'-oxo-5',7'-dihidrospiro[ciclohexano-1,6'-ciclopenta[*b*]piridin]-3-en-4-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 9,97 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (br, 2H), 5,87-5,78 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,89-2,74 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 4H), 1,83 - 1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 1H).	535,1
N-(4-{4-amino-5-[(1*S*)-2'-metoxi-7'-oxo-5',7'-dihidrospiro[ciclohexano-1,6'-ciclopenta[b]piridin]-3-en-4-il]-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (br, 2H), 5,90 - 5,80 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 4H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H).	535,1
N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(1*R*)-2'-metil-7'-oxo-5',7'-dihidrospiro[ciclohexano-1,6'-ciclopenta[*b*]piridin]-3-en-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (s, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,96 (br, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,15 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H)	519,1
N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(1*S*)-2'-metil-7'-oxo-5',7'-dihidrospiro[ciclohexano-1,6'-ciclopenta[*b*]piridin]-3-en-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$): δ 8,28 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H).	519,1

Esquema 2

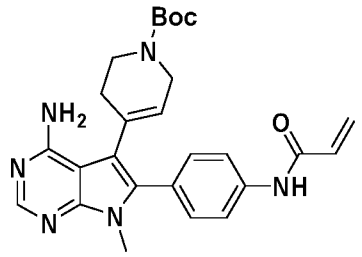


Ejemplo 4

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida

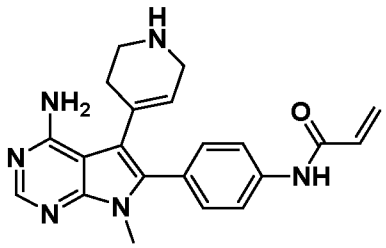


***terc*-butil 4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato**



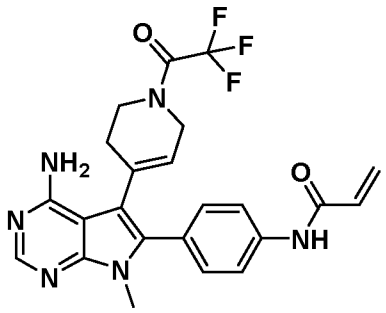
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)prop-2-enamida (200 mg, 537 µmol), *terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (199 mg, 644 µmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (34,9 mg, 53,7 µmol), K_3PO_4 (341 mg, 1,61 mmol), 5 ml de DMF y una barra de agitación. La solución fue agitada a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 2 g; eluyendo con heptanos/acetato de etilo; 3: 1). La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(prop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (121 mg, 48%) como un aceite amarillo.

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-{4-amino-7-metil-6-[4-(prop-2-enamido)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (30 mg, 63,2 µmol), 0,2 ml de TFA, 0,8 ml de DCM y una barra de agitación. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada, y concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado N-{4-[4-amino-7-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}prop-2-enamida (16,8 mg, 71%) como un sólido amorfo blanco.

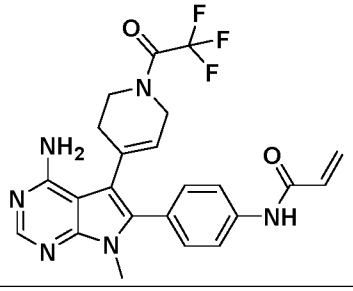
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida



Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-{4-[4-amino-7-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}prop-2-enamida (40 mg, 106 µmol), TEA (32,1 mg, 318 µmol), DMAP (1,29 mg, 10,6 µmol), 5 ml de DCM y una barra de agitación. Se agregó TFAA por goteo a 0 °C. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado N-(4-{4-amino-7-metil-5-[1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)prop-2-enamida (27,9 mg, 37%) como un sólido amorfo blanco.

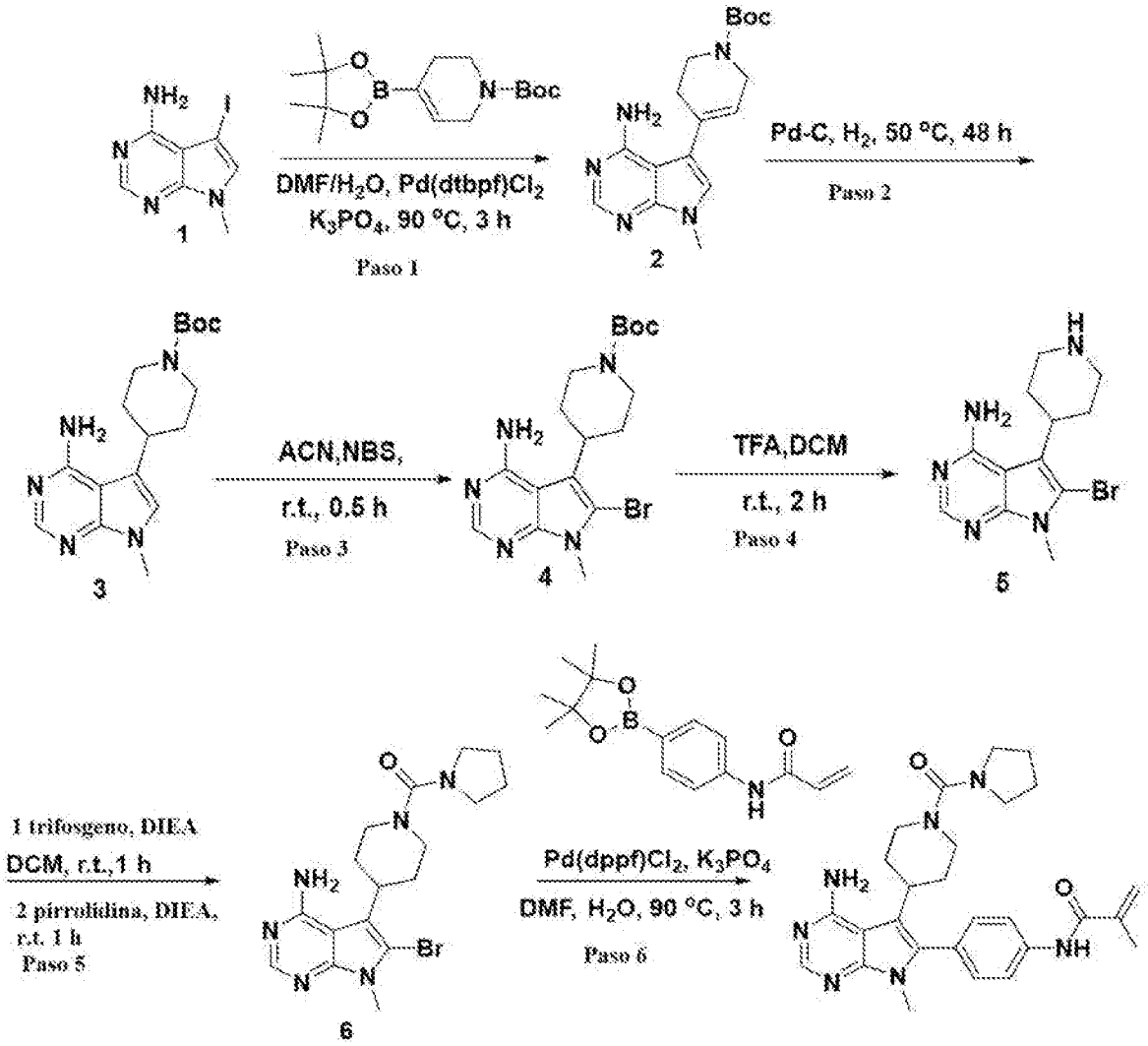
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 4 se indican en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,68 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,49 – 6,28 (m, 3H), 5,85 – 5,70 (m, 2H), 4,30 – 4,09 (m, 2H), 3,65 – 3,52 (m, 5H), 2,09 (s, 2H).	471,1

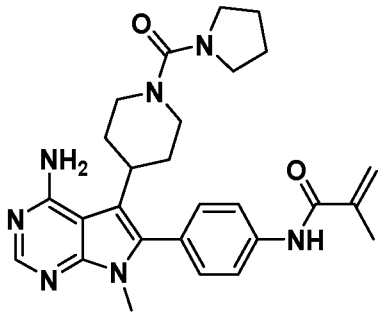
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (d, J = 28,0 Hz, 1H), 8,21 – 8,08 (m, 1H), 7,80 – 7,56 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 6,56 – 6,05 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,57-3,46 (m, 4H), 3,16 (d, J = 46,0 Hz, 2H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,00 (m, J = 46,4 Hz, 2H).	375,2

Esquema 3

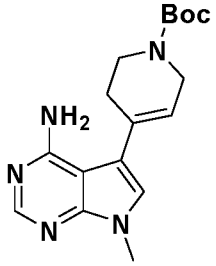


Ejemplo 5

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida

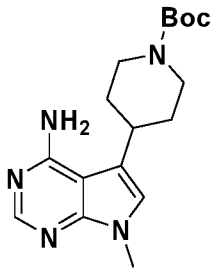


***terc*-butil 4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato**



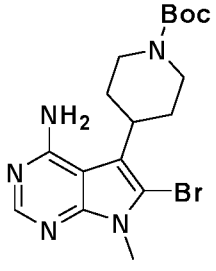
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,00 g, 10,9 mmol), *terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (4,01 g, 13,0 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (710 mg, 1,09 mmol), K_3PO_4 (6,91 g, 32,6 mmol) y una barra de agitación. Se agregó DMF (45 ml) yH_2O (3 ml), y la solución fue agitada durante 3 h a 90 °C. La mezcla fue diluida con EtOAc(300 ml) y lavada con agua (3*100 ml), la fase orgánica fue concentrada y el producto crudo fue purificado por columna en gel de sílice con DCM: MeOH= 25 : 1 para obtener *terc*-butil 4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (2,97 g, 83%) como un aceite marrón.

***terc*-butil 4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato**



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (1,70 g, 5,16 mmol), Pd/C (326 mg, 154 µmol), y una barra de agitación. Se agregó MeOH (50 ml), y la solución fue agitada a 50 °C durante 48 h bajo H2. La mezcla fue filtrada y lavada con MeOH 5 veces, la filtración fue concentrada y se obtuvo *terc*-butil 4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piperidina-1-carboxilato (900 mg, 53%) como un aceite marrón.

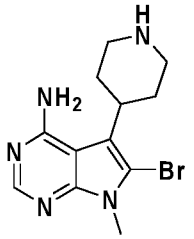
***terc*-butil 4-(4-amino-6-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato**



Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-

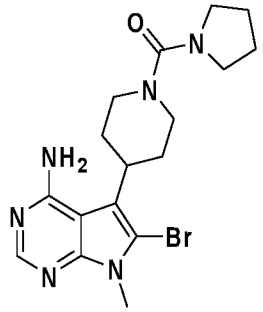
il}piperidina-1-carboxilato (800 mg, 2,41 mmol), NBS (428 mg, 2,41 mmol y una barra de agitación. Se agregó ACN (20 ml), y la solución fue agitada a 25 °C durante 0,5 hora. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y se obtuvo el producto *terc*-butil 4-{4-amino-6-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piperidina-1-carboxilato (500 mg, 51%) como un sólido marrón. El producto crudo fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

6-bromo-7-metil-5-(piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



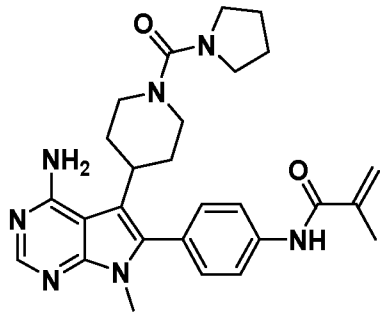
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-{4-amino-6-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piperidina-1-carboxilato (500 mg, 1,21 mmol), DCM (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TFA (0,5 ml), y la solución fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y diluida con DCM (30 ml), lavada con $NaHCO_3$ saturado acuoso (3* 15 ml), la fase orgánica fue concentrada y se obtuvo el producto 6-bromo-7-metil-5-(piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (310 mg, 83%) como un aceite marrón.

(4-(4-amino-6-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-bromo-7-metil-5-(piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (280 mg, 902 µmol), DIEA (580 mg, 4,50 mmol), DCM (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó trifosgeno (106 mg, 360 µmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente, luego se agregó pirrolidina (512 mg, 7,21 mmol) y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. El solvente fue removido y el producto crudo fue purificado por C18 Flash para obtener 6-bromo-7-metil-5-[1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (160 mg, 21%) como un sólido blanquecino.

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida



Paso 6: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-bromo-7-metil-5-[1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (140 mg, 0,34mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (112 mg, 0,41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25,1 mg, 34,3 µmol), K_3PO_4 (216 mg, 1,02 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF (1ml) y H_2O (0,1 ml), y la mezcla fue agitada 3 h a 90 °C. La mezcla resultante fue purificada por una Columna C18. El material crudo resultante fue purificado por HPLC. La liofilización dio como resultado N-(4-{4-amino-7-metil-5-[1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-7H-

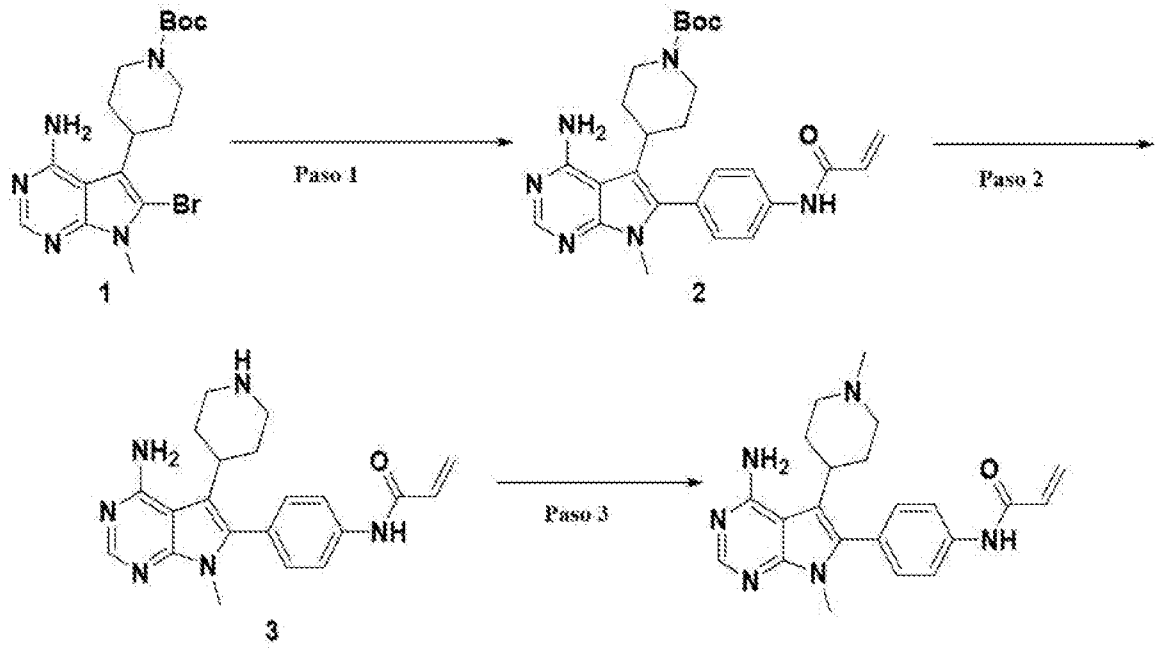
pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (24,3 mg, 15%) como un sólido amorfo blanco.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 5 se indican en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Compuesto a modo de ejemplo

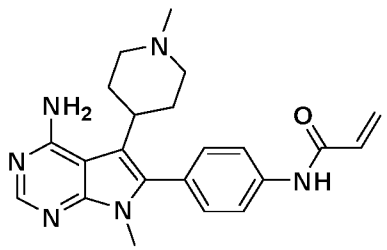
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,38 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,58 – 3,61 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,26 – 3,38 (m, 4H), 3,02 – 3,05 (m, 1H), 2,68 – 2,76 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,63 – 1,66 (m, 4H), 1,48 – 1,57 (m, 4H).	488,3

Esquema 4

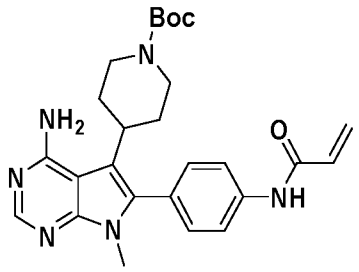


Ejemplo 6

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida

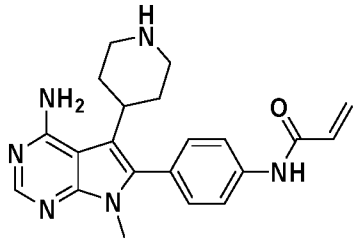


***terc*-butil 4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato**



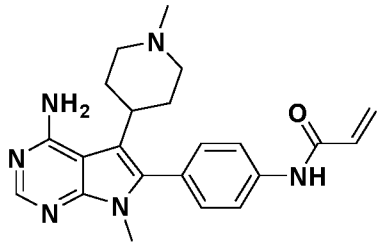
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-(4-amino-6-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato (700 mg, 1,7 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (559 mg, 2,0 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (124 mg, 0,17 mmol), K_3PO_4 (1,08 g, 5,1 mmol) y una barra de agitación. Se agregó DMF (10 ml) y H_2O (1 ml), y la solución fue agitada durante 3 h a 90 °C. La mezcla fue diluida con EtOAc(100 ml) y lavada con agua (3*100 ml), la fase orgánica fue concentrada y el producto crudo fue purificado por columna en gel de sílice con DCM: MeOH= 25 : 1 para obtener *terc*-butil 4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato (340 mg, 42%) como un sólido amarillo.

terc-butil 4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato (340 mg, 0,71 mmol), DCM (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TFA (0,5 ml), y la solución fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y diluida con DCM (30 ml), lavada con $NaHCO_3$ saturado acuoso (3* 15 ml), la fase orgánica fue concentrada y se obtuvo el producto *terc*-butil 4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato (240 mg, 89%) como un aceite marrón.

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida



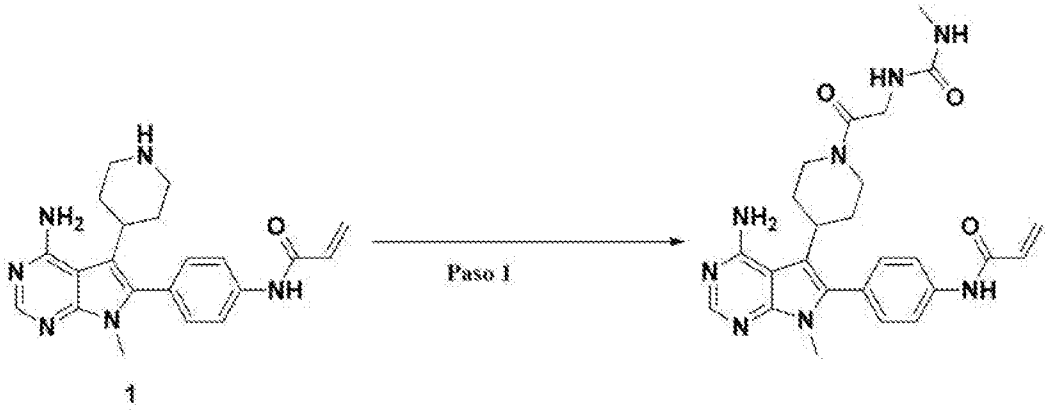
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato (120 mg, 0,32 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (81 mg, 0,38 mmol), $(CH_2O)n$ (20 mg, 0,64 mmol) y una barra de agitación. DCM (5 ml) y se agregó AcOH (0,5 ml), y la solución fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC. La liofilización dio como resultado N-(4-{4-amino-7-metil-5-[1-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (8 mg, 6%) como un sólido amorfo blanco.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 6 se indican en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Compuesto a modo de ejemplo

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,37-6,28 (m, 3H), 5,81 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,75 (d, J = 10,9 Hz, 3H), 2,50-2,31 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,65 (s, 4H).	391,2

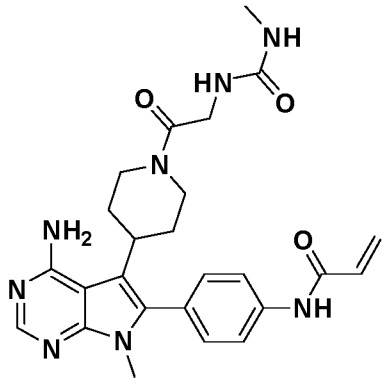
Esquema 5



1

Ejemplo 7

N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-((metilcarbamoil)glicil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida



Un vial de reacción resellable se cargó con N-{4-[4-amino-7-metil-5-(piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}prop-2-enamida (100 mg, 0,265 mmol), ácido 2-[(metilcarbamoil)amino]acético (35,0 mg, 0,265 mmol), HATU (121 mg, 0,32 mmol), DIEA (68,5 mg, 0,53 mmol), y una barra de agitación. Se agregó dimetilformamida (5 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (15 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado N-{4-[4-amino-7-metil-5-(1-{2-[(metilcarbamoil)amino]acetil}piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}prop-2-enamida (6,00 mg, 5%) como un sólido amorfo blanco.

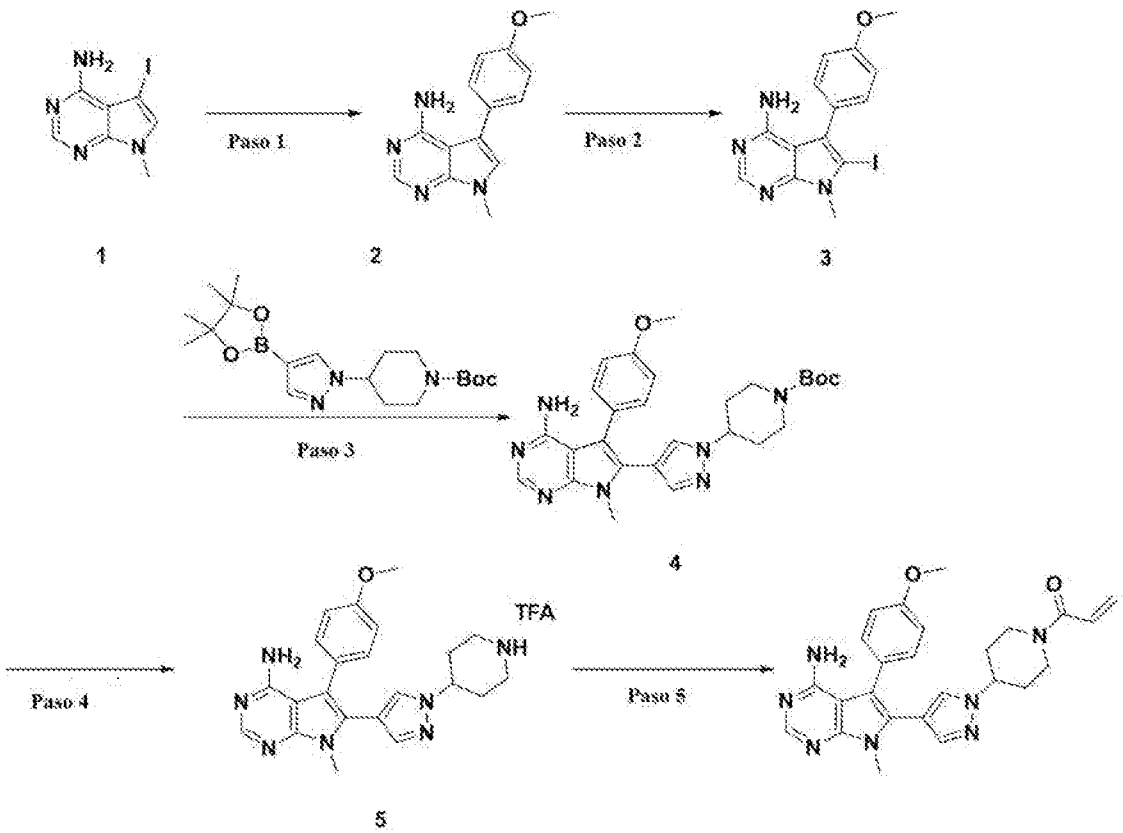
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 7 se indican en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

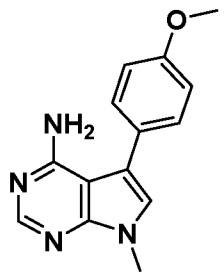
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-((metilcarbamoil)glicil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,78-3,66 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,45-1,24 (m, 2H).	491,2
(R)-N-(4-(4-amino-5-(1-(4-(dimetilamino)-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,53 – 6,42 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,09 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,06 (s, 4H), 2,01 (s, 4H), 1,76-1,48 (m, 4H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,91-0,82 (m, 3H).	504,4

Ejemplo 8

Esquema 6

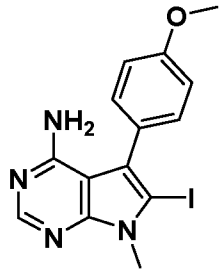


5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



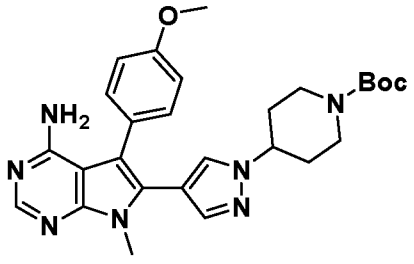
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (20 g, 72,9 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (13,3 g, 87,5 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (4,74 g, 7,29 mmol), CsF (33,1 g, 218 mmol), DMF (200 ml), H_2O (25 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (200 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. A la mezcla de reacción se agregó MeCN (10 ml) y se filtró por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con MeCN. El filtrado fue concentrado al vacío y el sólido resultante fue 5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (10,2 g, 55%), obtenido como un sólido amorfo amarillo.

6-yodo-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (9,8 g, 38,5 mmol), DCM (200 ml), TFA (13,1 g, 115 mmol) y una barra de agitación. La mezcla fue enfriada a 0 °C, se agregó NIS (9,53 g, 42,4 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con solución de Na_2SO_3, y la fase acuosa fue extraída con DCM (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. Se agregó DCM (20 ml) y la mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con un poco de DCM. El filtrado fue concentrado al vacío y el sólido resultante fue 6-yodo-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (10,9 g, 74%), obtenido como un sólido blanquecino amorfo.

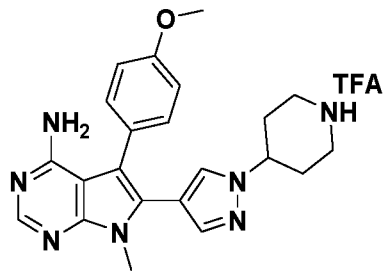
***terc*-butil 4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato**



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-yodo-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1 g, 2,63 mmol), *terc*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (1,2 g, 3,16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (190 mg, 0,26 mmol), K_3PO_4 (1,5 g, 6,9 mmol), DMF (20 ml), H_2O (2 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/40). La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-

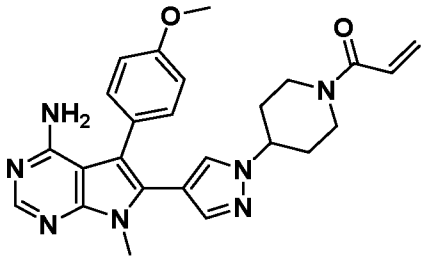
pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (800 mg, 61%) como un sólido amarillo.

5-(4-metoxifenil)-7-metil-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina sal de trifluoroacetato



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (800 mg, 1,6 mmol), DCM (20 ml) y una barra de agitación. Se agregó TFA (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacío lo cual dio como resultado 5-(4-metoxifenil)-7-metil-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina sal de trifluoracetato (795 mg, 100%) como un aceite oscuro.

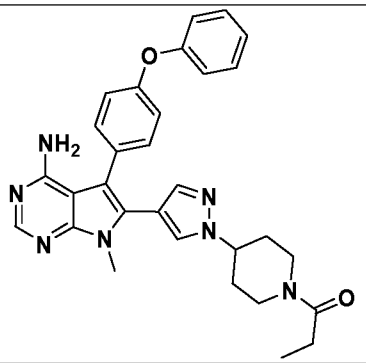
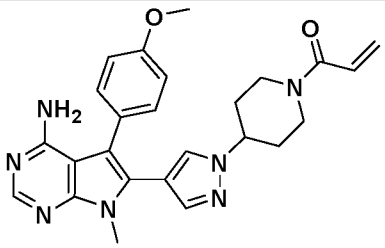
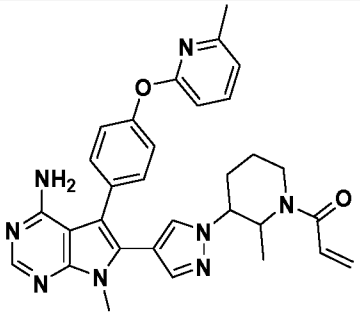
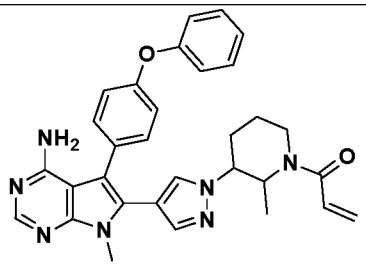
1-(4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

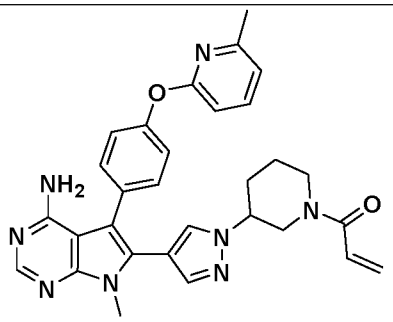
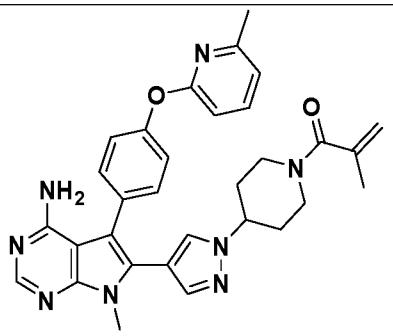
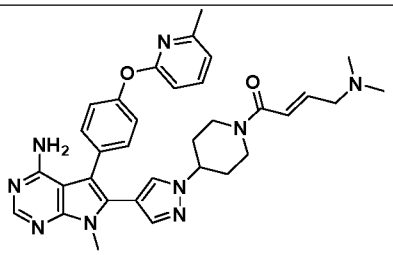
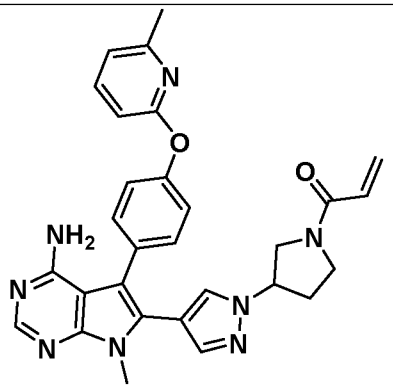


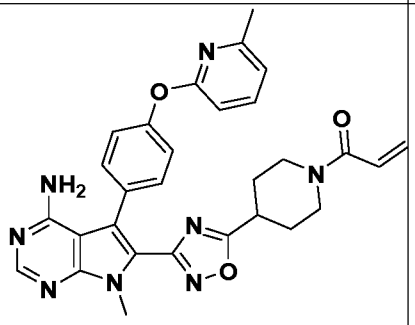
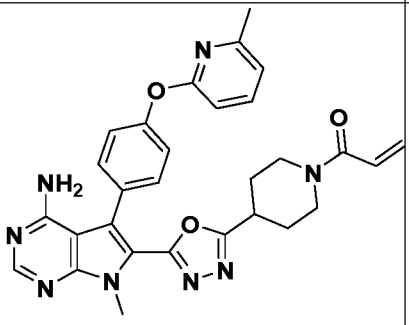
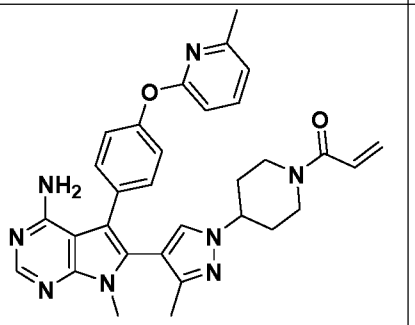
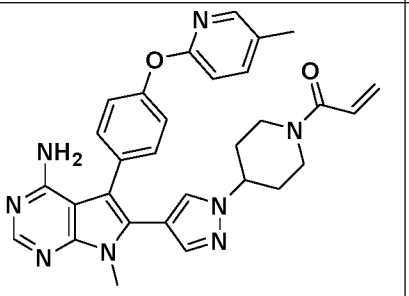
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-(4-metoxifenil)-7-metil-6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina sal de trifluoroacetato (120 mg, 0,24 mmol), Et_3N (72,9 mg, 0,72 mmol) DCM (10 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue enfriada a -30 °C, se agregó prop-2-enoil cloruro (21,6 mg, 0,24 mmol) por goteo y la solución fue agitada durante 0,5 h a -30 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con MeOH, y concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep. La liofilización dio como resultado 1-(4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (33 mg, 30 %) como un sólido amorfo blanco.

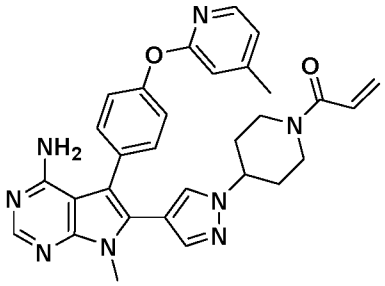
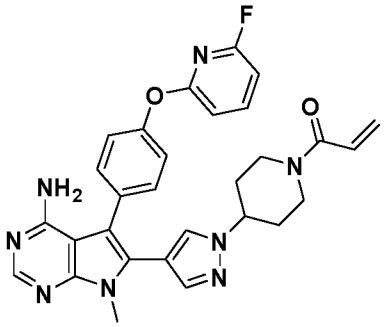
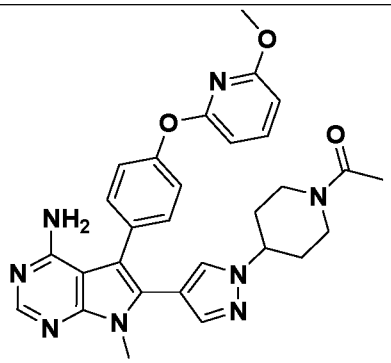
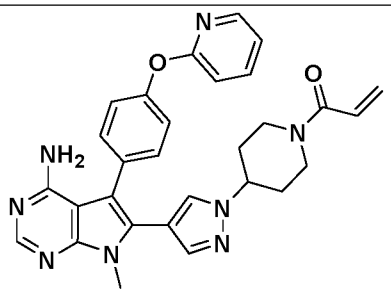
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 8 se indican en la tabla 7 a continuación.

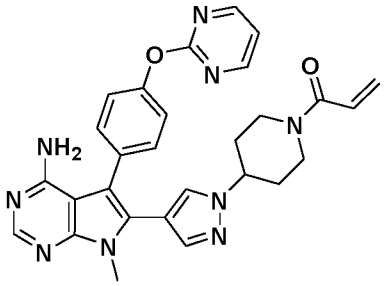
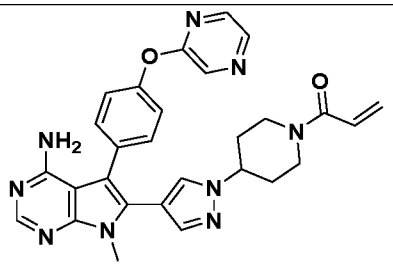
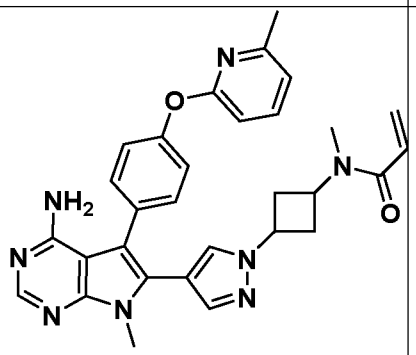
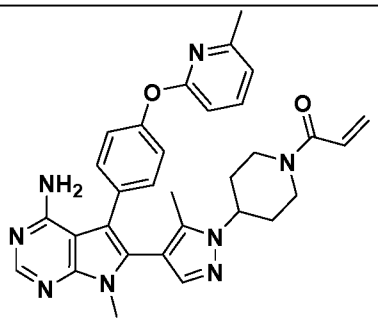
Tabla 7. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

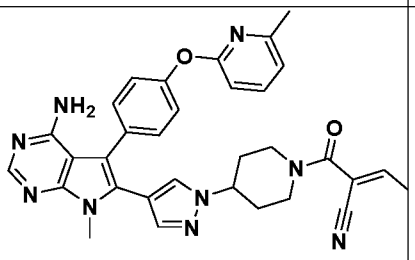
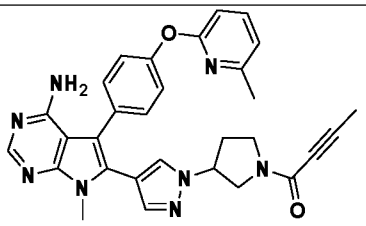
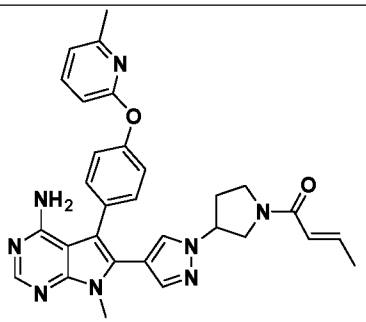
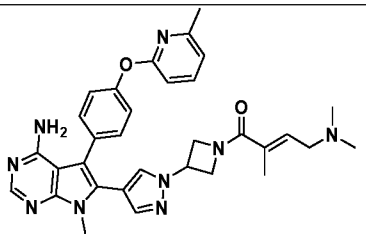
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,63 – 1,88 (m, 2H), 2,01 (t, J = 14,8 Hz, 2H), 2,35 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,43 (td, J = 5,6, 11,5 Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,02 – 7,07 (m, 2H), 7,07 – 7,12 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,35 (m, 2H), 7,39 – 7,46 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).	522,23
1-(4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,24 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 16,8 Hz, 2H).	458,22
1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,38 (s, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	549,25
1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,38 (s, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	534,25

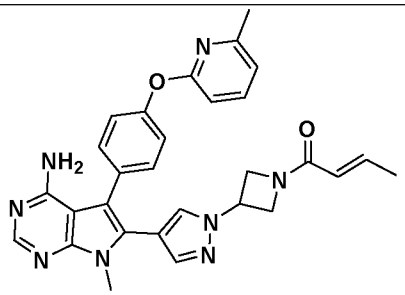
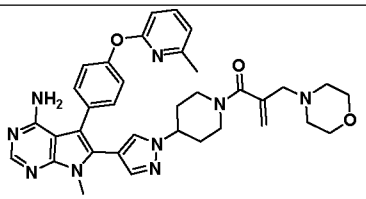
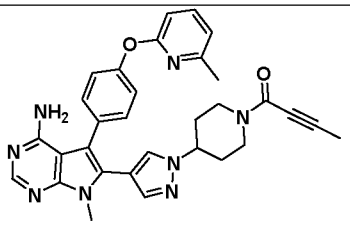
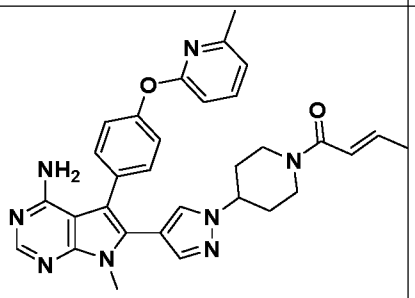
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,38 – 5,91 (m, 1H), 5,67 (dd, J = 10,4, 32,3 Hz, 1H), 4,51 – 3,93 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 0H), 3,17 (s, 1H), 2,98 (s, 0H), 2,36 (s, 3H), 2,09 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,50 (s, 1H).	535,25
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,46 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,79 (d, J = 12,8 Hz, 2H).	549,26
(E)-1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,02 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,03 (s, 2H), 1,78 (s, 3H).	592,41
1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,14 (ddd, J = 16,7, 5,5, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd, J = 12,8, 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,09 – 4,96 (m, 1H), 3,92 – 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 5H), 3,62 – 3,42 (m, 3H), 2,36 (s, 4H).	521,20

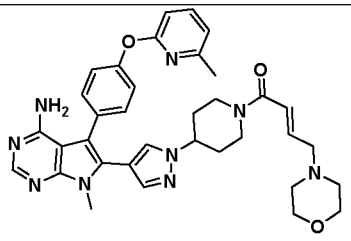
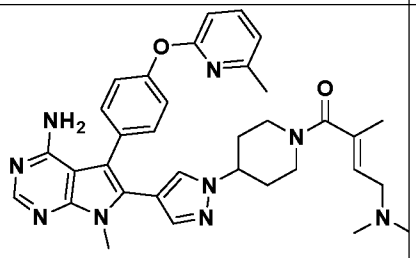
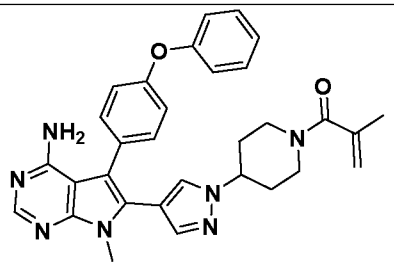
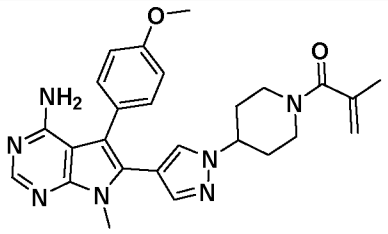
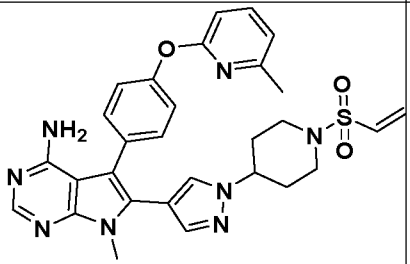
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 17,3, 9,7 Hz, 2H), 6,09 (dd, *J* = 16,6, 2,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,22 (d, *J* = 45,6 Hz, 4H), 3,03 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,64 (s, 2H).	537,40
1-(4-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1.3.4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 – 1,68 (m, 2H), 1,80 – 1,92 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,92 – 3,00 (m, 1H), 3,10 – 3,26 (m, 2H), 3,85 – 3,98 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,04 – 4,09 (m, 1H), 5,63 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 – 6,77 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 15,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H)	537,40
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,75 (m, 2H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,71 – 5,66 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,83 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,70 (s, 3H).	549,40
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,41 (m, 2H), 4,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,78 (t, J = 13,6 Hz, 2H).	535,3

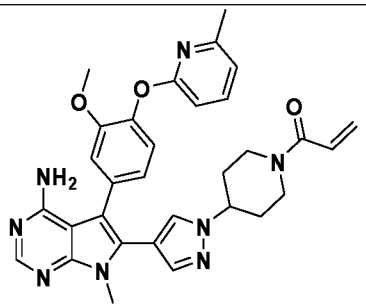
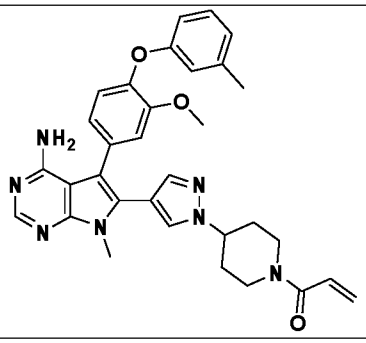
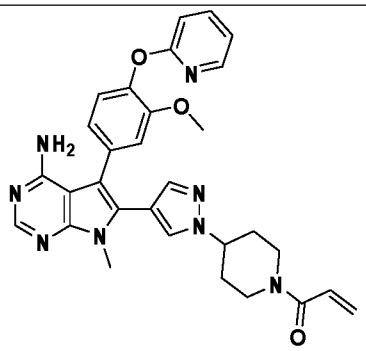
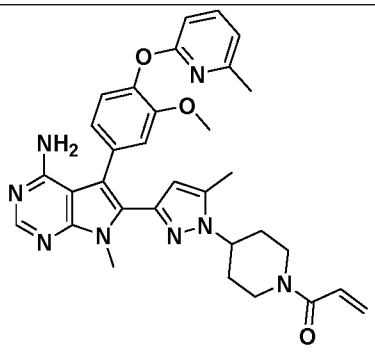
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 7,02 – 6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,80 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H).	535,40
1-(4-(4-(4-amino-5-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 15,3, 11,3, 3,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,79 (t, J = 12,8 Hz, 2H).	539,3
1-(4-(4-(4-amino-5-(4-((6-metoxipiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 2H), 6,12 (dd, *J* = 16,6, 2,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (td, *J* = 12,2, 11,3, 6,8 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 15,3 Hz, 6H), 3,21 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,65 (m, 2H).	551,35
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 – 8,13 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,2, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (td, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,78 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H).	521,35

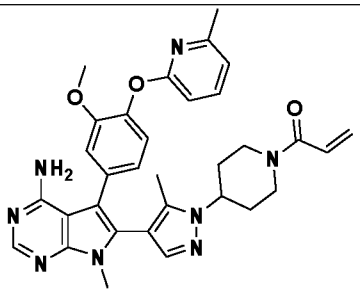
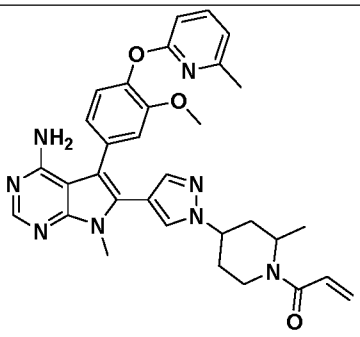
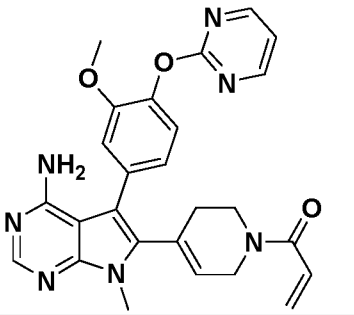
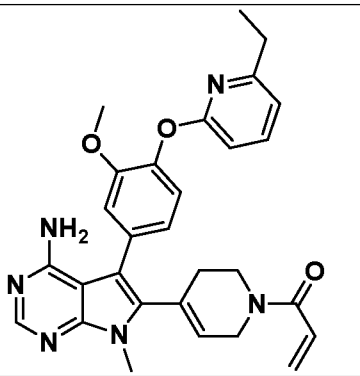
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,24 (s, 1H), 2,84 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 14,3 Hz, 2H).	522,2
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirazin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,14 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,80 (d, J = 13,6 Hz, 2H).	522,2
N-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)-N-metilacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 2H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,1, 3,2 Hz, 1H), 6,19 – 5,57 (m, 3H), 5,14 (d, J = 106,7 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H) 3,71 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,16 – 2,91 (m, 3H), 2,90 – 2,54 (m, 6H), 2,35 (s, 3H).	535,40
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,69 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,78 (s, 3H).	549,25

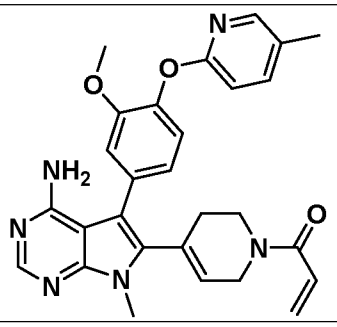
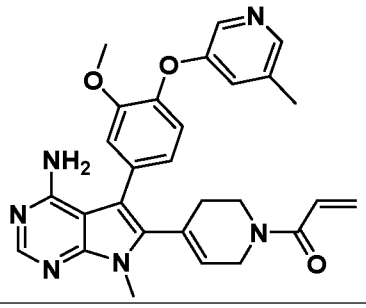
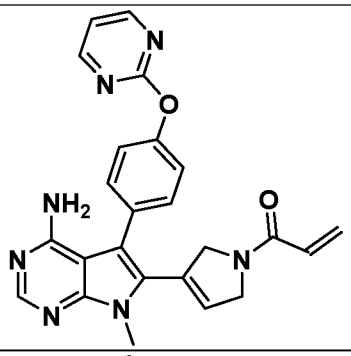
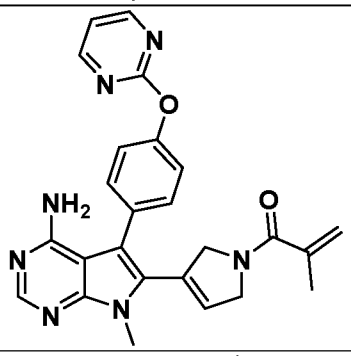
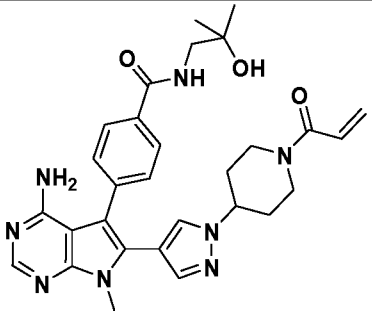
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(E)-2-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carbonil)but-2-enenitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82 – 1,93 (m, 3H), 2,07 – 2,09 (m, 5H), 2,25 – 2,36 (m, 5 H), 2,80 – 3,08 (br, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,82 – 4,70 (m, 3H), 5,50 – 6,10 (br, 1 H), 6,69 – 6,92 (m, 1H), 6,92 – 7,16 (m, 4H), 7,33 – 7,36 (m , 2H), 7,45 (s, 1H), 7,72 – 7,80 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).	574,40
1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-Metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il) pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,00 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 2,36 (s, 5H), 3,31 (s, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,62 – 3,80 (m, 5H), 3,88 – 4,05 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 – 7,19 (m, 2H), 7,30 – 7,39 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H).	533,23
(E)-1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il) pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,82 (m, 3H), 2,36 (s, 5H), 3,51 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,80 – 4,05 (m, 1H), 4,95 – 5,11 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,64 – 6,73 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,11 – 7,18 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,79 (m, 1H), 7,96 (d, J = 26,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H).	535,2
(E)-1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)-2-metilbut-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,92 (td, J = 6,5, 1,6 Hz, 2H), 5,27 (ddd, J = 13,4, 8,2, 5,2 Hz, 1H), 4,70 – 4,05 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,98 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,75 (d, J = 1,4 Hz, 3H).	578,45

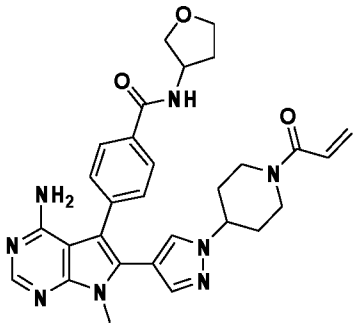
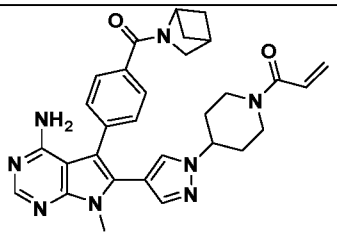
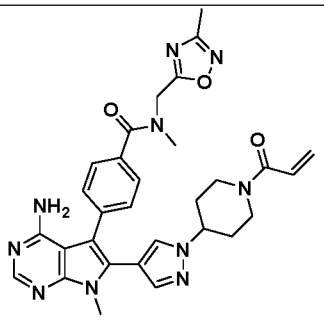
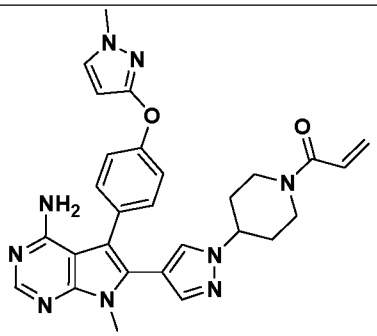
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(E)-1-(3-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)but-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82 – 1,84 (m, 4H), 2,36 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 4,12 – 4,19 (m, 1H), 4,31 – 4,58 (m, 2H), 4,61 – 4,69 (m, 1 H), 5,27 – 5,33 (m, 1H), 6,01 – 6,06 (m, 1 H), 6,66 – 6,68 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 15,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).	521,20
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-(morfolinometil)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 (s, 2H), 2,04 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,54 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 4,38 – 4,51 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 – 7,18 (m, 2H), 7,32 – 7,38 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).	634,5
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,03 (s, 4H), 2,10 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,80 – 2,92 (m, 1H), 3,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,41 – 4,52 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 273,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,10 – 7,21 (m, 2H), 7,31 – 7,40 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,3, 8,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).	547,25
(E)-1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75 – 6,64 (m, 1H), 6,54 (dd, *J* = 14,9, 1,7 Hz, 1H), 6,20 – 5,50 (m, 1H), 4,53 – 4,37 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14 – 1,98 (m, 2H), 1,84 (dd, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 3H), 1,77 (s, 2H).	549,25

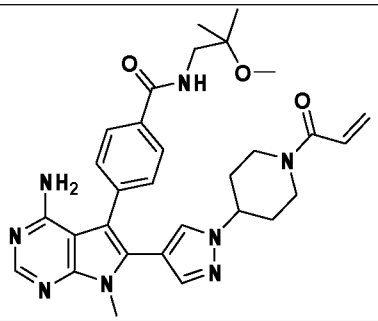
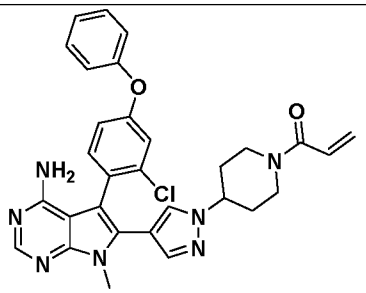
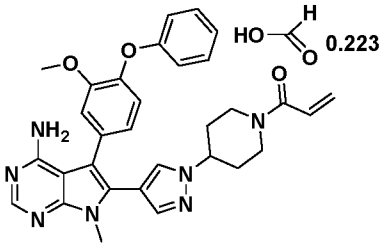
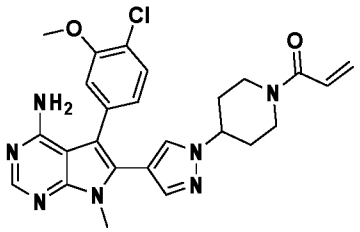
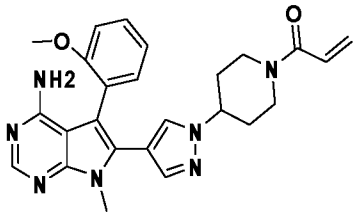
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(E)-1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,79 (d, J = 18,2=4 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 3,09 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,53 – 6,72 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 – 7,40 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,4 Hz, 2H)	634,3
(E)-1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)-2-metilbut-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (td, J = 6,6, 1,7 Hz, 2H), 4,60 – 4,33 (m, 1H), 4,38 – 3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,93 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,04 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 5H).	606,45
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 5,24 – 5,12 (m, 1H), 5,01 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,91 (d, J = 28,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,04 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,78 (tt, J = 12,2, 6,1 Hz, 2H).	534,40
1-(4-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,07 – 6,90 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,26 – 5,14 (m, 1H), 5,01 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 4,44 (ddt, J = 11,1, 8,0, 4,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,03 (d, J = 139,1 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,78 (qd, J = 12,1, 4,4 Hz, 2H).	472,35
7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-(1-(1-(vinilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 6,21 – 6,09 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 7,2, 4,1 Hz, 0H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,84 (td, J = 12,2, 2,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,95 (qd, J = 12,0, 4,2 Hz, 2H).	571,15

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,8, 2,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,69 (dd, *J* = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H), 1,87 – 1,71 (m, 2H).	565,25
1-(4-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(m-toliloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,79 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 20,4 Hz, 6H), 4,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,40 – 4,54 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,76 – 6,91 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).	564,45
1-(4-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,4, 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 7,2, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,69 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,57 – 4,36 (m, 2H), 4,13 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 2,84 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, J = 13,1 Hz, 2H).	551,20
1-(4-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,68 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,43 (m, 2H), 4,16 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,25 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 17,8 Hz, 6H), 1,90 (d, J = 22,3 Hz, 4H).	579,45

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 3H), 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 2H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,56 – 4,35 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (s, 7H).	579,45
1-(4-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,2, 8,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,3, 1,9 Hz, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,88 – 6,70 (m, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,72 – 5,62 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 2,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,07 (dd, *J* = 16,7, 8,8 Hz, 2H), 1,32 – 1,18 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).	578,677
1-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 28,0, 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,31 – 5,87 (m, 3H), 5,69 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 31,7 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 8H), 2,18 (s, 2H).	484,25
1-(4-(4-amino-5-(4-((6-etilpiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 2H), 6,75 (dd, J = 38,1, 9,5 Hz, 2H), 6,38 – 5,84 (m, 3H), 5,69 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,42 – 4,06 (m, 2H), 3,66 (d, J = 3,1 Hz, 8H), 2,57 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	511,25

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 – 6,71 (m, 2H), 6,30 – 5,85 (m, 3H), 5,68 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 32,5 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 3,5 Hz, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 2H).	497,35
1-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((5-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 – 8,07 (m, 3H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 6,96 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 26,9, 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,17 – 6,07 (m, 2H), 5,96 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 33,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,08 (s, 1H).	497,20
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (dd, *J* = 12,3, 4,7 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 6,62 – 6,25 (m, 2H), 6,15 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,69 (ddd, *J* = 14,8, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 2H), 4,05 (q, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H).	440,15
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 6,28 (dd, *J* = 39,5, 2,3 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,32 – 4,93 (m, 2H), 4,50 – 4,28 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,90 – 1,72 (m, 3H).	454,15
4-(6-(1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,12 (s, 6H).	543,35

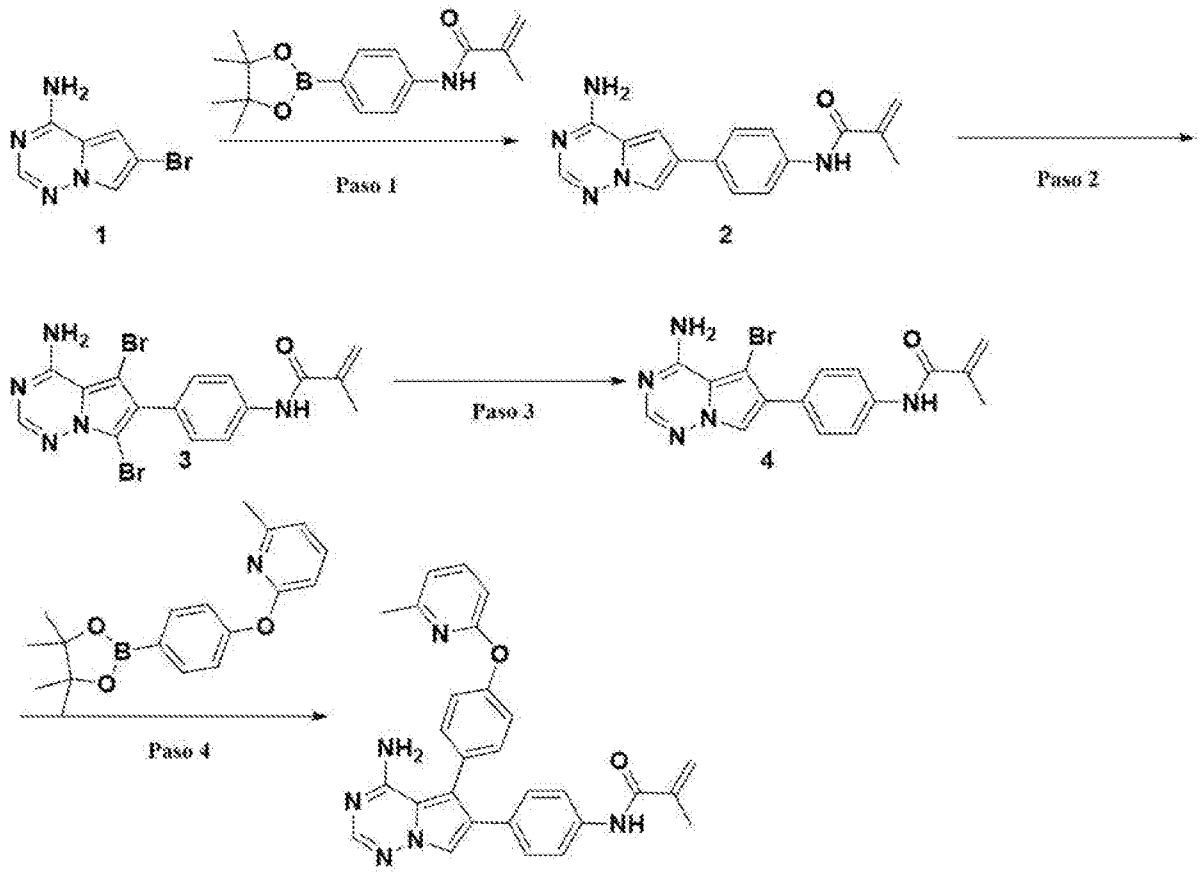
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(6-(1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,83–5,69 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 2H), 4,52 – 4,41 (m, 3H), 4,14 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 8,8, 6,5 Hz, 2H), 3,73 (td, *J* = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 3,23 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,16 (dq, *J* = 12,4, 7,5 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,94 (tt, *J* = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H).	541,25
1-(4-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 3H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,32 – 3,17 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,81 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 5H), 1,77 (s, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,36 (s, 1H).	537,45
4-(6-(1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 14,2 Hz, 5H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 33,9 Hz, 4H), 2,82 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 (d, *J* = 26,0 Hz, 2H), 1,78 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H).	581,30
1-(4-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 6,11 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,07 – 5,99 (m, 1H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,21 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H).	524,35

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(6-(1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 4,48 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 4,13(s, 1H) 3,68 (s, 3H), 3,40–3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,13 (s, 6H).	557,45
1-(4-{4-[4-amino-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 4H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,47 (tt, *J* = 11,4, 4,1 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,24 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,78 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H).	554,05
1-(4-{4-[4-amino-5-(3-metoxi-4-fenoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; ácido fórmico		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,10 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,79 (m, 4H), 6,13 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,49 (tt, *J* = 11,6, 4,1 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,24 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,80 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H).	595,66
1-(4-{4-[4-amino-5-(4-cloro-3-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,70 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,80 (s, 2H).	491,98
1-(4-{4-[4-amino-5-(2-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,5, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,42 (dt, *J* = 15,2, 5,3 Hz, 2H), 4,12 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 12,9 Hz, 3H), 2,02 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 2H).	457,538

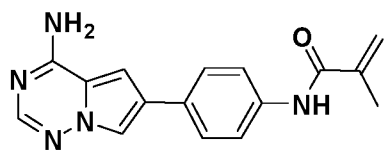
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-{4-[4-amino-5-(5-cloro-2H-1.3-benzodioxol-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 2H).	505,96

Ejemplo 9

Esquema 7



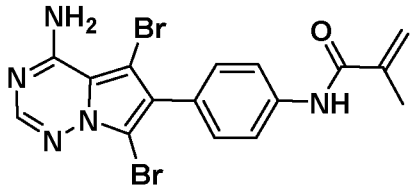
N-(4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)metacrilamida



Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (500 mg, 2,34 mmol), 2-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-enamida (804 mg, 2,80 mmol), K_3PO_4 (1,48 g, 7,02 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (171 mg, 234 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF/H_2O (10 ml), y la mezcla fue agitada a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida

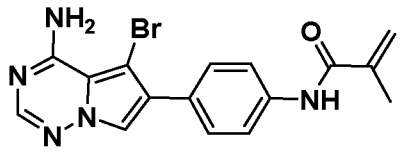
con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (eluyendo con diclorometano / metanol; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado N-(4-{4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (280 mg, 34%) como un sólido blanquecino amorfo.

N-(4-{4-amino-5,7-dibromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida



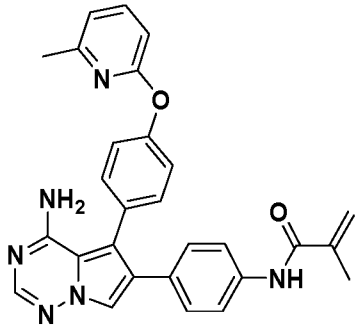
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-{4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (260 mg, 886 µmol), se agregó dimetilformamida (5 ml), luego se agregó NBS (313 mg, 1,77 mmol) a 0 °C, y la solución fue agitada durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción fue diluida con Na_2SO_3 (acuoso) (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (eluyendo con diclorometano / metanol; 20: 1). La concentración al vacío dio como resultado N-(4-{4-amino-5,7-dibromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (350 mg, 87%) como un sólido amorfo anaranjado.

N-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)metacrilamida



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-{4-amino-5,7-dibromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (300 mg, 665 µmol), se agregó tetrahidrofurano (6 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. A -78 °C se agregó n-BuLi (0,8 ml, 2 mmol), y la mezcla fue agitada a -78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (5 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC (eluyendo con diclorometano / metanol; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado N-(4-{4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (100 mg, 40%) como un sólido blanquecino amorfo.

N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)metacrilamida

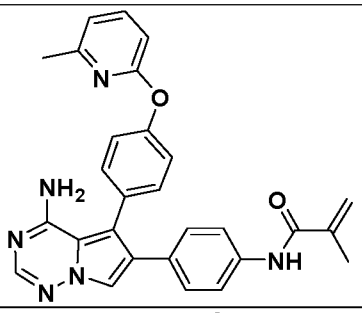
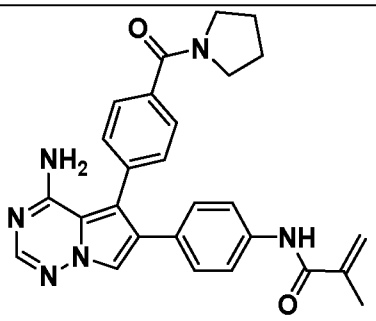
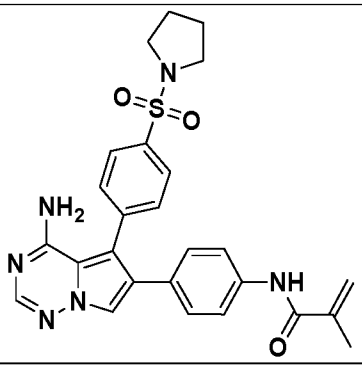
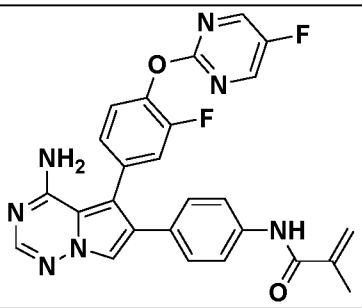


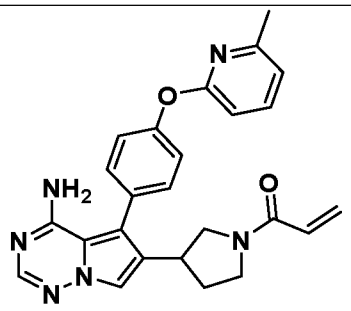
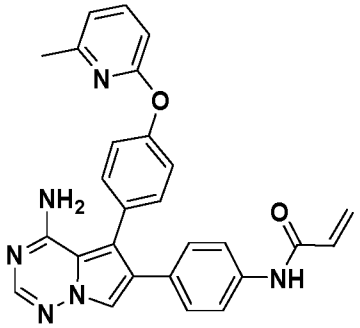
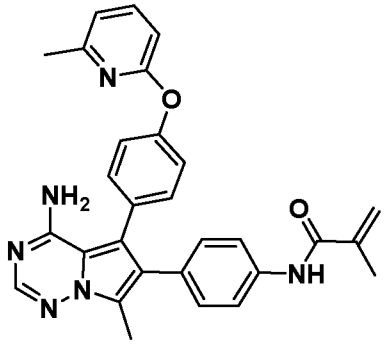
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-{4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (90,0 mg, 241 µmol), 2-metil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (82,4 mg, 265 µmol), se agregó K_3PO_4 (153 mg, 722 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (17,6 mg, 24,1 µmol), DMF/H_2O (4 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um; Fase Móvil A: sin definir, Fase Móvil B: sin definir; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente:

35 B a 50 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,54; RT2: ; Volumen de Inyección: ml; Número de Corridas:;). La liofilización dio como resultado N-[4-(4-amino-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil]-2-metilprop-2-enamida (7,62 mg, 6%) como un sólido amorfo blanquecino.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 9 se indican en la tabla 8 a continuación.

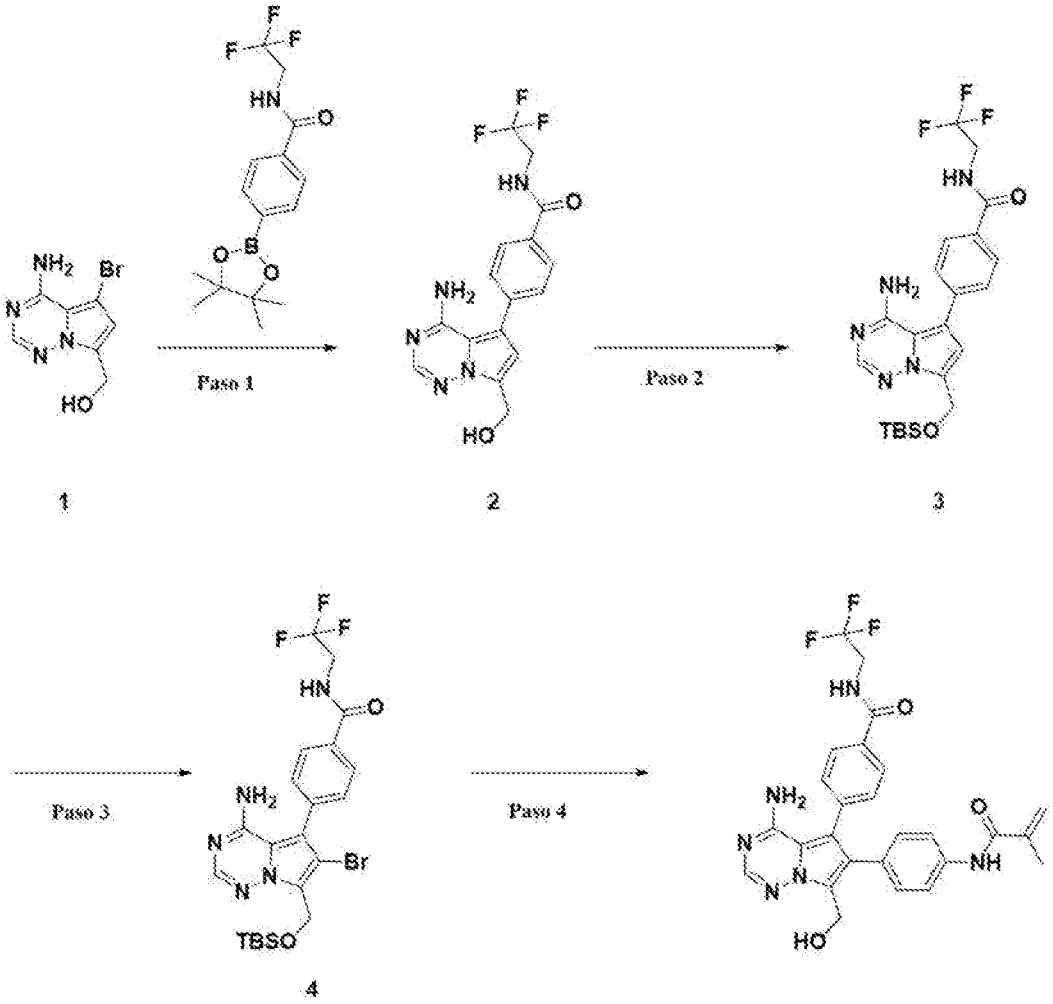
Tabla 8. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	477,20
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 4H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 5,77 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,48 (dt, *J* = 13,3, 6,3 Hz, 4H), 2,01 – 1,71 (m, 7H).	467,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 5,8 Hz, 4H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,25 – 3,13 (m, 4H), 1,96 – 1,89 (m, 3H), 1,77 – 1,57 (m, 4H).	503,35
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	500,30

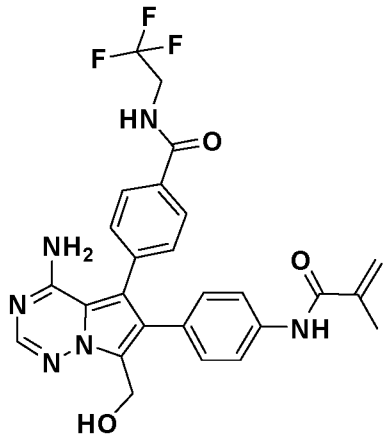
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 16,8, 13,5, 10,3 Hz, 1H), 6,12 (dt, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,65 (ddd, J = 9,8, 6,9, 2,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,37 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,25 – 1,85 (m, 2H).	441,30
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).	463,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,60 – 5,39 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	491,30

Ejemplo 10

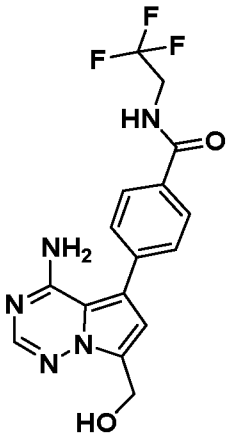
Esquema 8.



4-(4-amino-7-(hidroximetil)-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

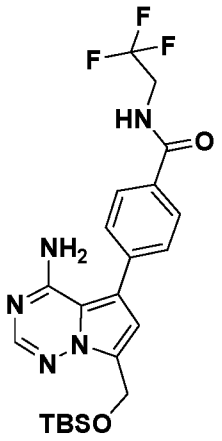


4-(4-amino-7-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



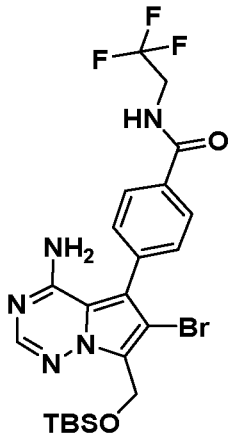
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con (4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)metanol (600 mg, 2,49 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (983 mg, 2,99 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (162 mg, 249 µmol), CsF (1,14 g, 7,47 mmol), DMF: agua=16: 1 (8 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La solución fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue separada y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep. La concentración al vacío dio como resultado 4-(4-amino-7-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (400 mg, 44%) como un aceite amarillo.

4-(4-amino-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



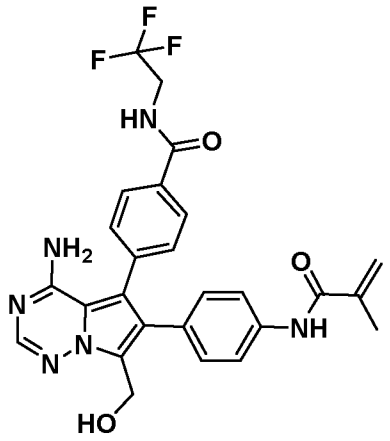
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 4-(4-amino-7-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (380 mg, 1,04 mmol), Imidazol (283 mg, 4,16 mmol), DMF (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBSCl (314 mg, 2,08 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue purificada por una Columna C18. La concentración al vacío dio como resultado 4-(4-amino-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (420 mg, 84%) como un sólido amarillo amorfo.

4-(4-amino-6-bromo-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(4-amino-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (400 mg, 0,84 mmol), dimetilformamida (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (225 mg, 1,00 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue separada y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 4-(4-amino-6-bromo-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (450 mg, 94%) como un sólido amarillo amorfo.

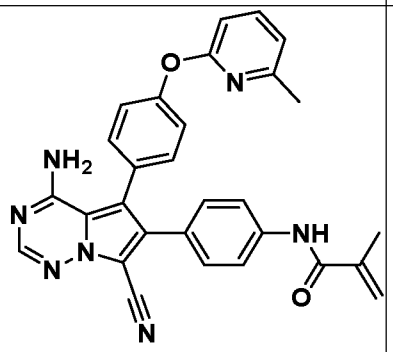
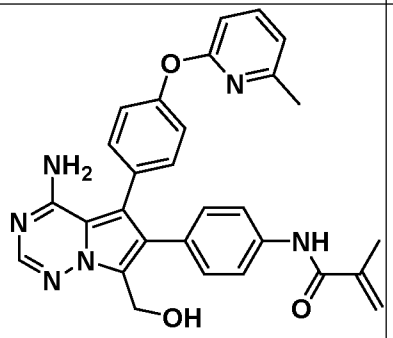
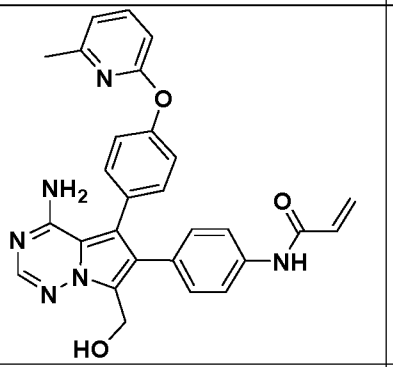
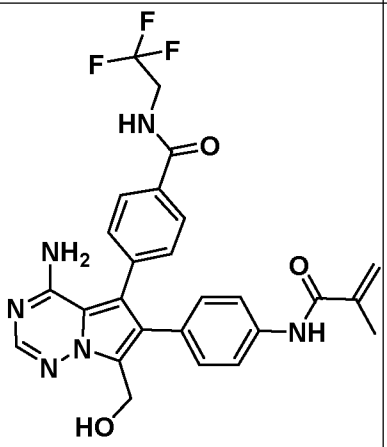
6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

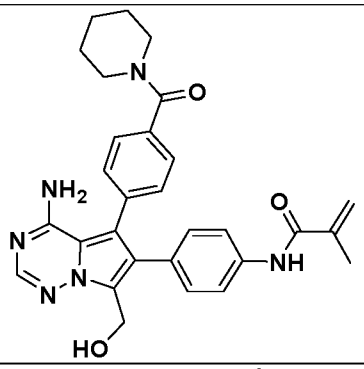
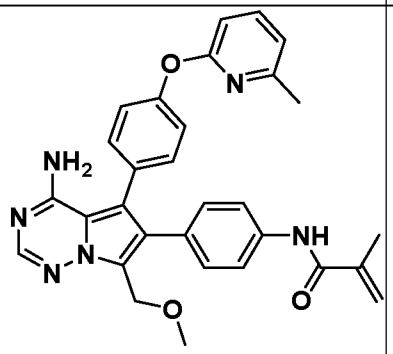
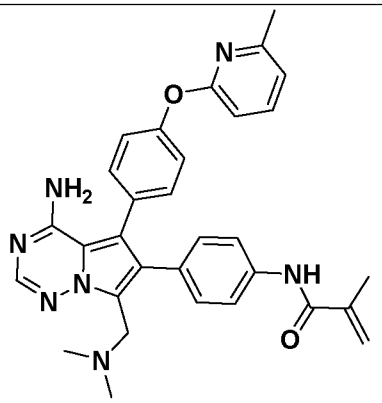


Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con 4-(4-amino-6-bromo-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (200 mg, 0,36 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida (124 mg, 0,43 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (23,4 mg, 36 µmol), CsF (164 mg, 1,08 mmol), DMF: agua=16:1 (4 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La solución fue agitada durante 2h a 90 °C bajo N_2. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue recolectada y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 19*250mm.5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 20 B a 50 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,23;). La liofilización dio como resultado 4-(4-amino-7-(hidroximetil)-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (30,4 mg, 16%) como un sólido blanquecino amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 10 se indican en la tabla 9 a continuación.

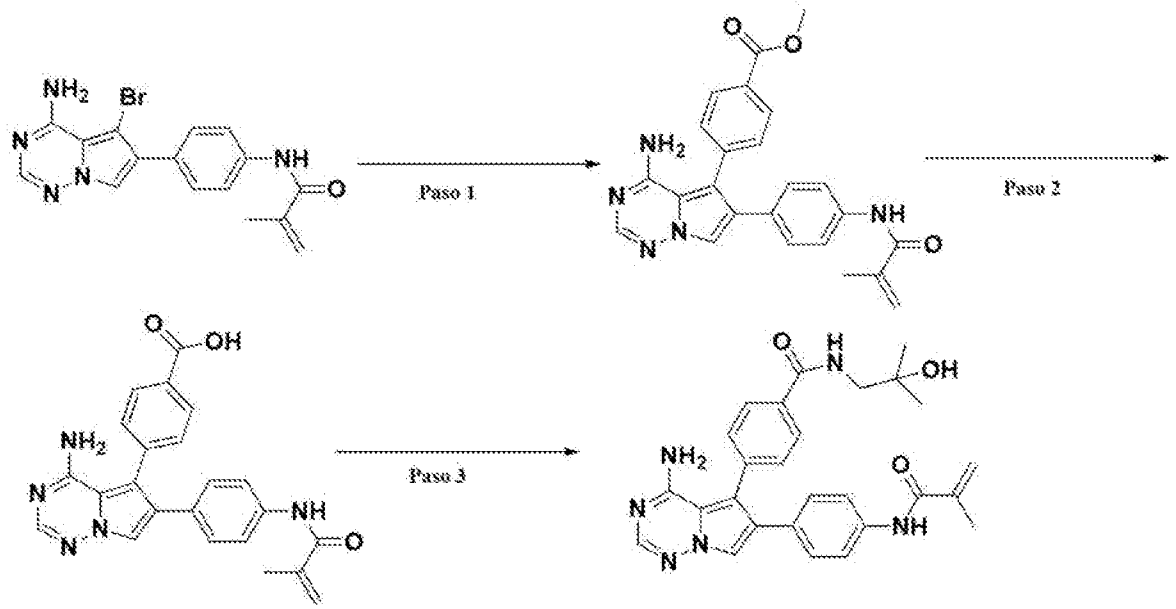
Tabla 9. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-ciano-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 – 7,63 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	502,35
N-(4-(4-amino-7-(hidroximetil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,17 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	507,35
N-(4-(4-amino-7-(hidroximetil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).	493,35
4-(4-amino-7-(hidroximetil)-6-(4-metacrilamidofenil) pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 5,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 0H), 5,16 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,19 – 4,00 (m, 2H), 1,93 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	525

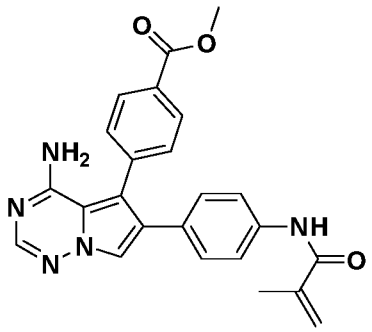
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-(hidroximetil)-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,57- 3,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 4H), 1,93 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,69 – 1,40 (m, 6H).	511,40
N-(4-(4-amino-7-(metoximetil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	521,40
N-(4-(4-amino-7-((dimetilamino)metil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	534,35

Ejemplo 11

Esquema 9

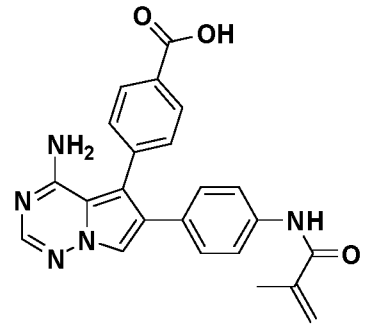


Metil 4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7H-ciclopenta[d]pirimidin-5-il)benzoato



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-{4-amino-5-bromo-7H-ciclopenta[d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (800 mg, 2,15 mmol), metil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (731 mg, 2,79 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (139 mg, 215 µmol), CsF (980 mg, 6,45 mmol), DMF: H_2O=16: 1 (8 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante 2h a 90 °C bajo N_2. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml) y extraída con EtOAc (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado metil 4-{4-amino-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-ciclopenta[d]pirimidin-5-il}benzoato (600 mg, 56%) como un sólido blanquecino amorfo.

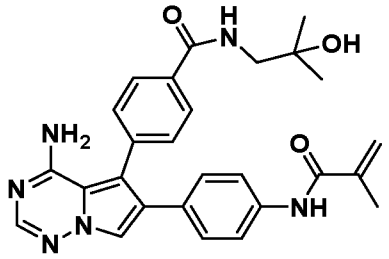
Ácido 4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7H-ciclopenta[d]pirimidin-5-il)benzoico



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 4-{4-amino-6-[4-(2--metilprop-2-enamido)fenil]-7H-

ciclopenta[d]pirimidin-5-il}benzoato (580 mg, 1,35 mmol), THF: LiOH(2M)=1: 1 (6 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante 3h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 6~7 con HCl acuoso. El producto fue precipitado por la adición de HCl y secado. Esto dio como resultado ácido 4-{4-amino-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7H-ciclopenta[d]pirimidin-5-il}benzoico (350 mg, 63%) como un sólido blanquecino amorfo.

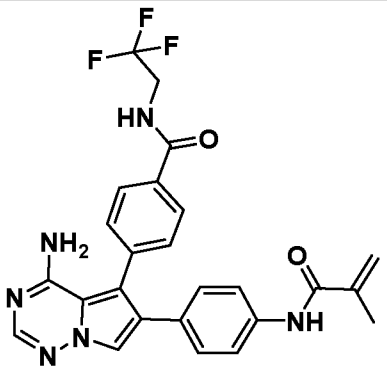
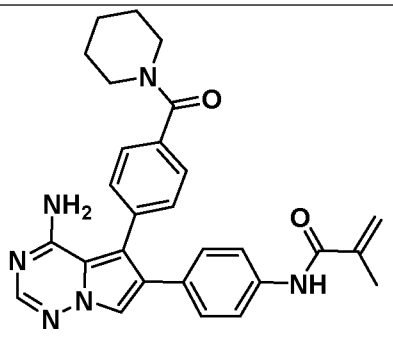
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida

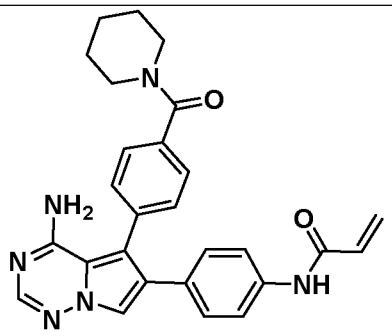
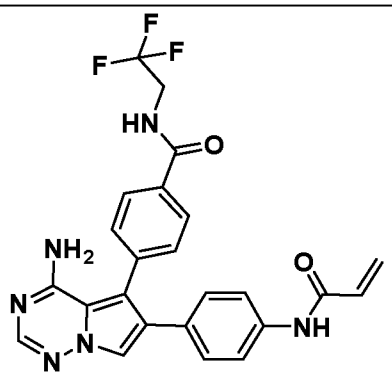
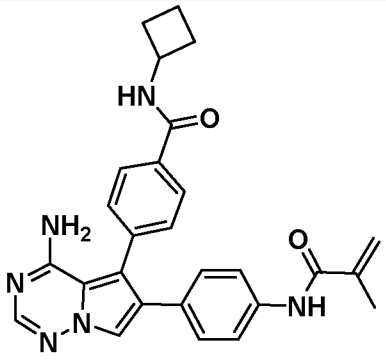
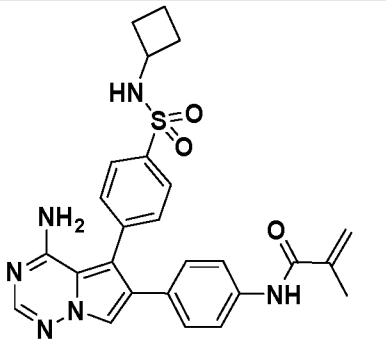


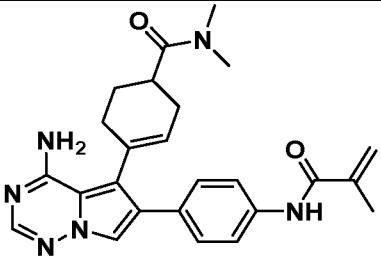
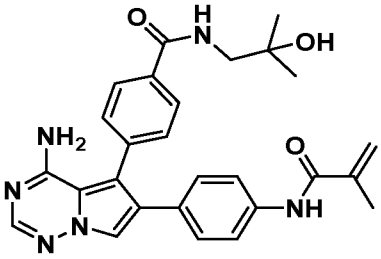
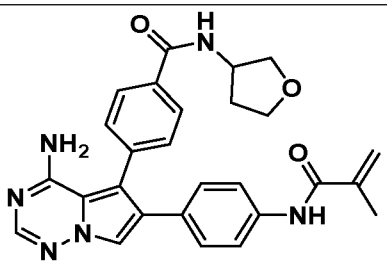
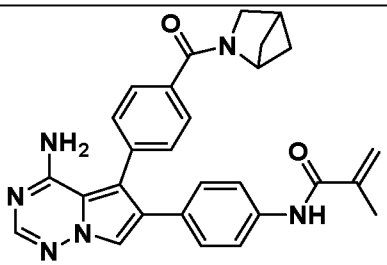
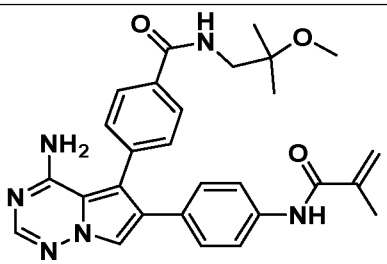
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con ácido 4-{4-amino-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]-7aH-ciclopenta[d]pirimidin-5-il}benzoico (60 mg, 145 µmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (15,5 mg, 174 µmol), HATU (55,2 mg, 145 µmol), DIEA (37,4 mg, 290 µmol), dimetilformamida (10 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua y purificada por HPLC (Columna: XBridge Prep C18 OBD Column,, 5um.19*150mm; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 15 B a 50 B en 7 min; 254/220 nm; RT1: 7,58;). La liofilización dio como resultado 4-{4-amino-6-[4-(2-metilprop-2-enamido)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (40,2 mg, 56,4 %) como un sólido amorfo blanco.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 11 se indican en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

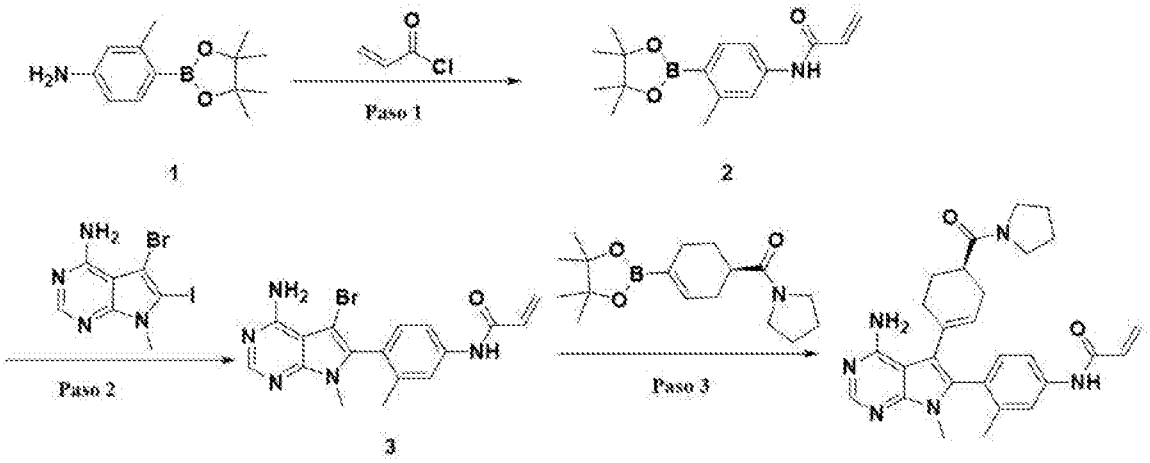
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,18 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 3H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 5,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,12 (qd, J = 9,7, 6,1 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	485,25
N-(4-(4-amino-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,28 (m, 4H), 7,17 – 7,03 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,57 – 5,46 (m, 1H), 3,48 (d, J = 89,5 Hz, 4H), 1,75 – 1,37 (m, 6H).	481,40

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,56 – 6,35 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 4H), 1,64 (s, 2H), 1,54 (s, 4H).	467,35
4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,18 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 3H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 4,21 – 4,03 (m, 2H).	481,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-ciclobutilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,68 (s, 2H).	467,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 4H), 7,08 – 7,01 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,02 – 1,85 (m, 5H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,63 – 1,38 (m, 2H).	503,35

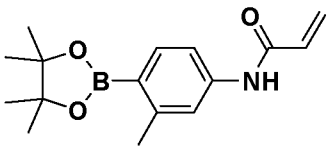
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N,N-dimetilciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,77 (s, 1H).	445,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,34 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,18 – 7,06 (m, 2H), 5,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,53 – 5,43 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H).	485,35
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,49 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 3,73 (td, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 2,16 (dq, J = 12,6, 7,6 Hz, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 4H).	483,15
N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)fenil)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 5,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 147,8, 7,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 5H), 1,51 (s, 1H), 1,37 (s, 1H).	479,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 6H).	499,25

Ejemplo 12

Esquema 10

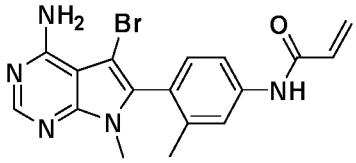


N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



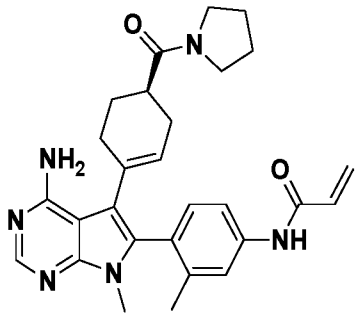
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (10 g, 42,8 mmol), prop-2-enoil cloruro (3,87 g, 42,8 mmol), piridina (10,1 g, 128 mmol), diclorometano (150 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (12 g, 98%) como un aceite amarillo.

N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida



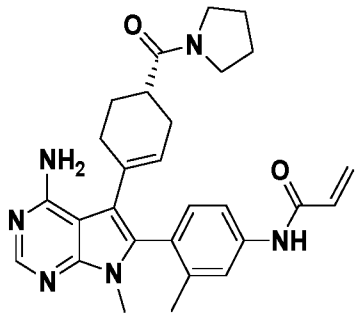
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-enamida (1 g, 3,48 mmol), 5-bromo-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,22 g, 3,48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (254 mg, 348 µmol), K_3PO_4 (2,20 g, 10,4 mmol), DMF/H_2O(16: 1) (15 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida (440 mg, 33%) como un sólido blanquecino amorfo.

(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-metilfenil)prop-2-enamida (200 mg, 517 µmol), 1-[(1R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina (156 mg, 517 µmol), Pd(pddf)Cl2 (37,8 mg, 517 µmol), Na_2CO_3 (164 mg, 1,55 mmol), DMF (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 40 B a 62 B en 8 min; 220 nm; RT1: 6,83;). La liofilización dio como resultado (R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida(40 mg, 16%) como un sólido blanquecino amorfo.

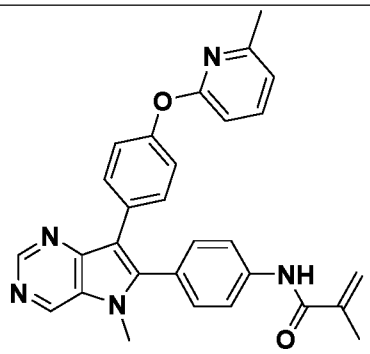
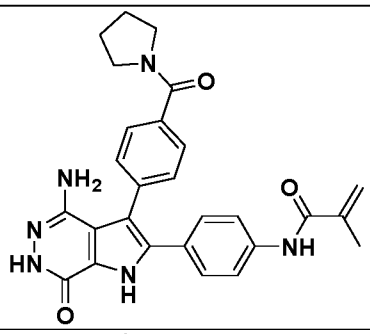
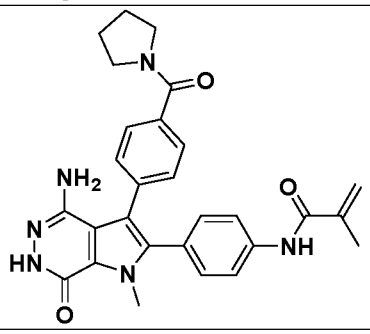
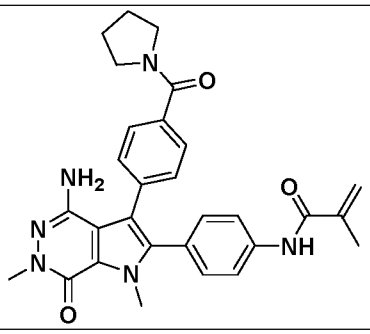
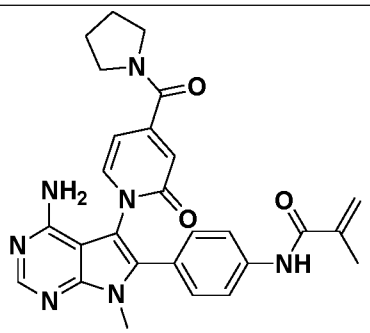
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida

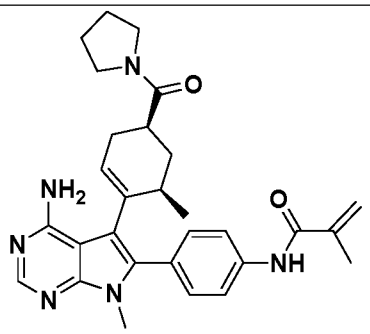
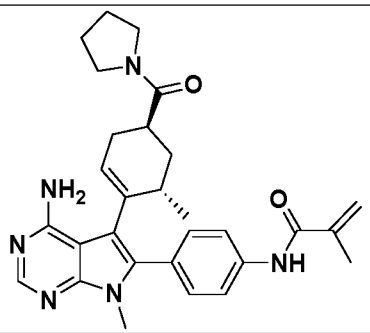
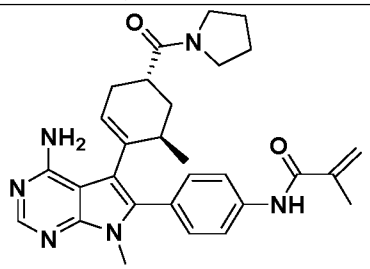
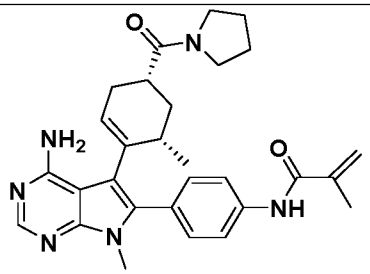
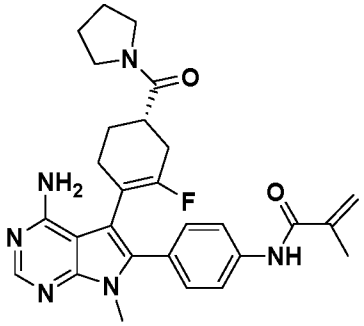


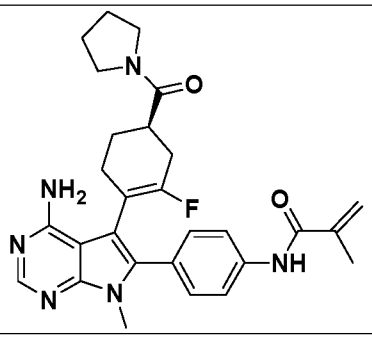
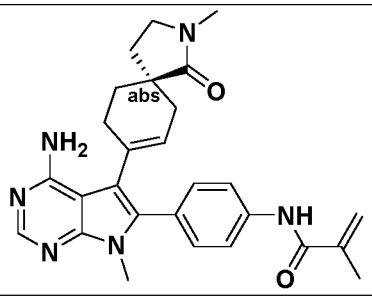
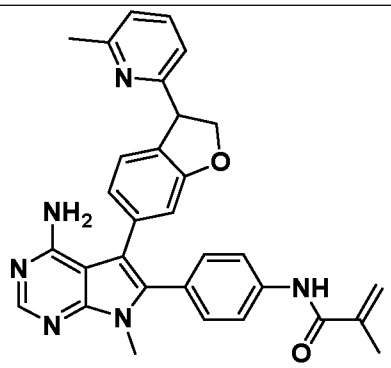
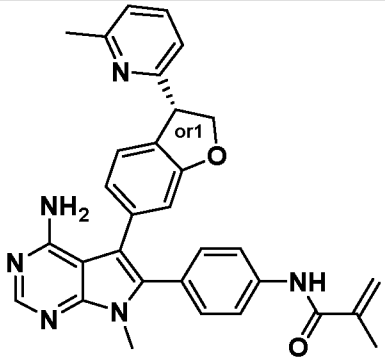
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-metilfenil)prop-2-enamida (240 mg, 621 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (45,4 mg, 62,1 µmol), Na_2CO_3 (197 mg, 1,86 mmol), 1-[(1S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina (189240 mg, 621 µmol), dimetilformamida/H_2O (8 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 40 B a 60 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,67; RT2: ; Volumen de Inyección: ml; Número de Corridas: ;). La liofilización dio como resultado (S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida (39 mg, 14%) como un sólido blanquecino amorfo.

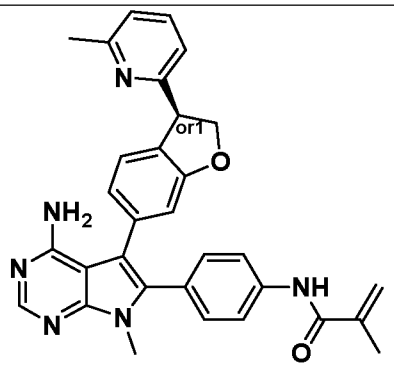
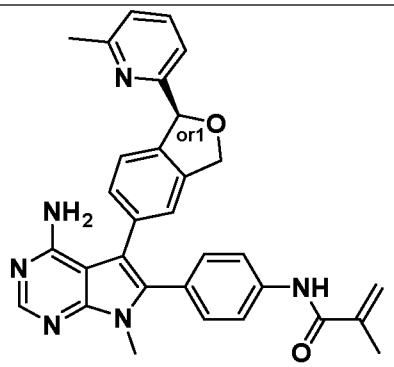
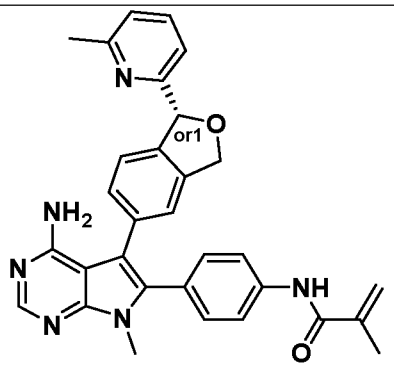
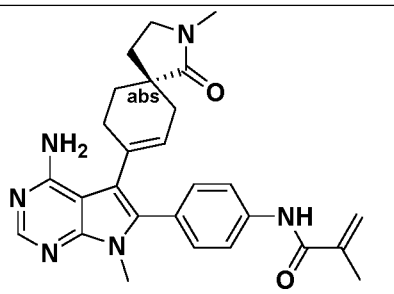
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 12 se indican en la tabla 11 a continuación.

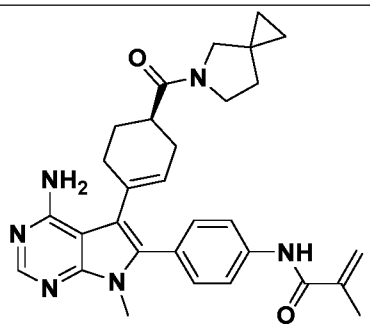
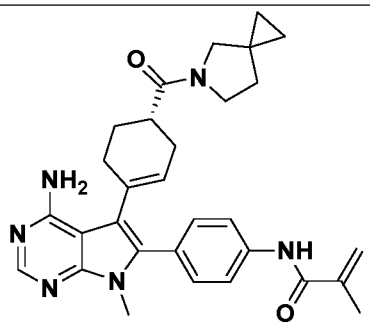
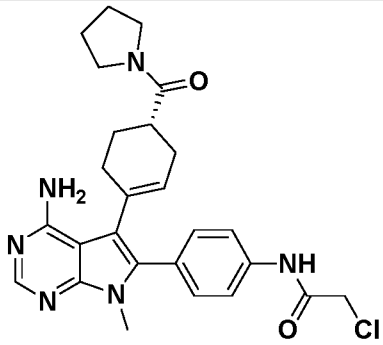
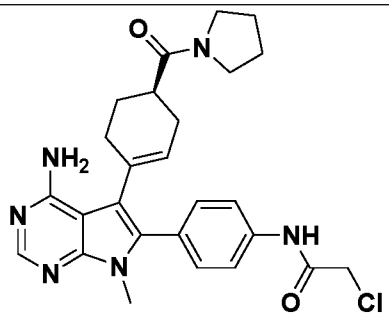
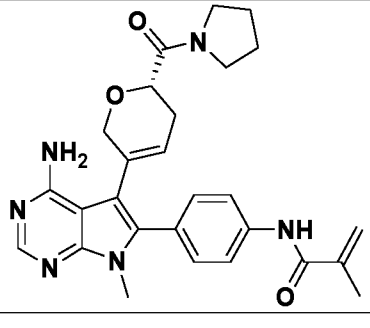
Tabla 11. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

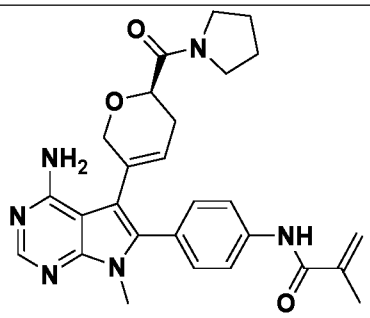
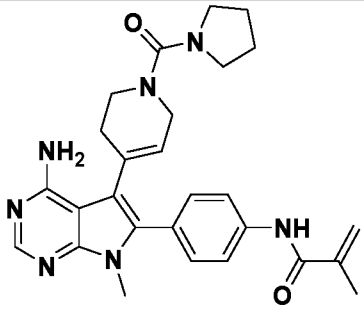
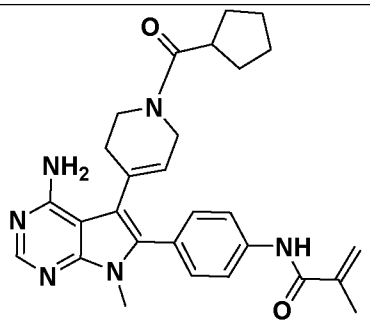
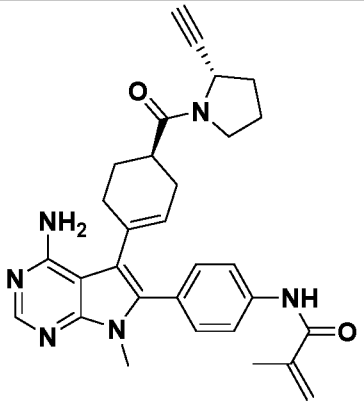
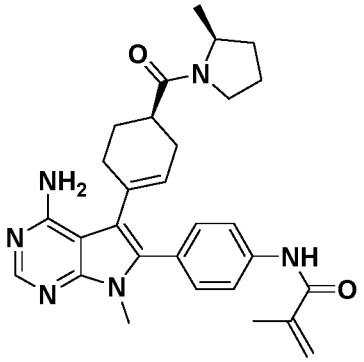
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-metil-7-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 20,9, 8,5 Hz, 4H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).	476,15
N-(4-(4-amino-7-oxo-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 4H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,46 (dt, *J* = 23,1, 6,3 Hz, 4H), 1,98 – 1,80 (m, 7H).	483,25
N-(4-(4-amino-1-metil-7-oxo-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,82 (dt, *J* = 18,4, 7,0 Hz, 4H).	497,35
N-(4-(4-amino-1.6-dimetil-7-oxo-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,84 (m, *J* = 18,4 Hz, 4H).	511,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-oxo-4-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-1(2H)-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,14 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 5,88 – 5,79 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (td, *J* = 11,7, 11,3, 5,5 Hz, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 4H).	498,25

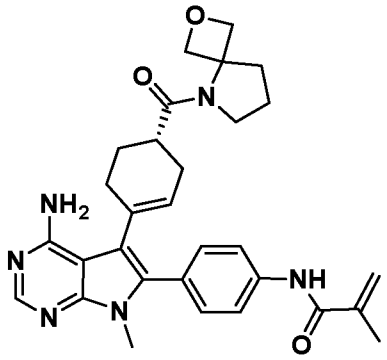
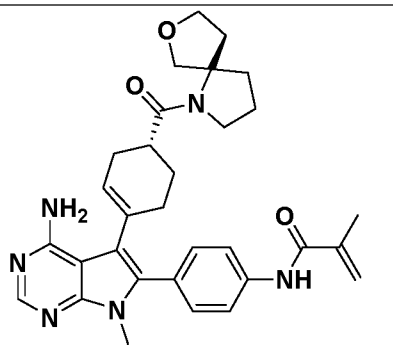
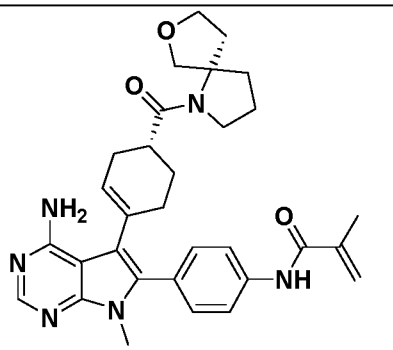
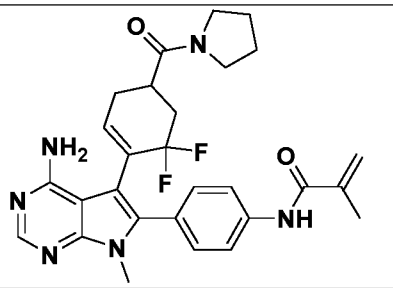
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) 8,15 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,85 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,59 - 5,53 (m, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,07 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,72 (s, 1H), 1,55 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 0,90 (s, 3H).	499,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d_4) 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,87 - 5,82 (m, 1H), 5,56 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,60 - 2,46 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,07 (t, J = 1,3 Hz, 3H), 2,00 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (s, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,1 - 0,45 (m, 3H).	499,25
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d_4) 8,15 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 6,03 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,07 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,99 (q, J = 6,6 Hz, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,55 (q, J = 11,1 Hz, 1H), 0,74 (d, J = 7,1 Hz, 3H).	499,20
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) 8,15 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 6,06 – 6,00 (m, 1H), 5,85 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,57 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,13 - 2,71 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 6H), 1,89 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,62 – 1,49 (m, 1H), 0,74 (d, J = 7,1 Hz, 3H).	499,30
(S)-N-(4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) 8,15 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,69 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,67 - 3,50 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 3,16 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 16,7 Hz, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,10 - 1,69 (m, 10H).	503,25

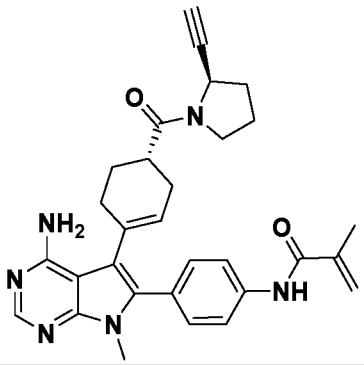
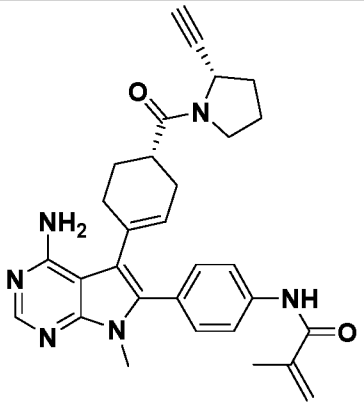
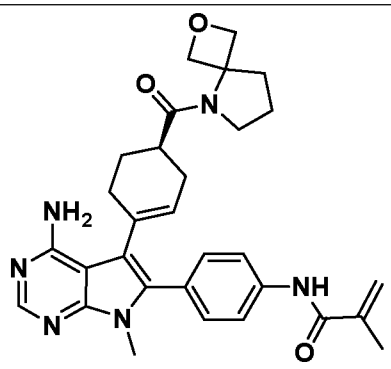
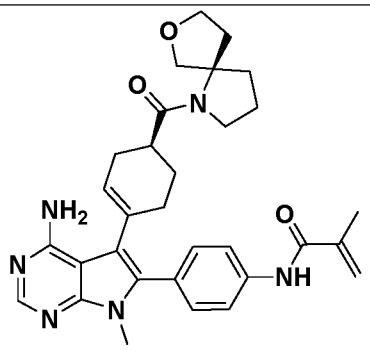
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 5,85 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,35 (m, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,50 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,07 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,99 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 4H), 1,69 (s, 1H).	503,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (ddt, *J* = 9,7, 7,1, 3,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 3H), 1,45 – 1,31 (m, 1H).	471,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 3H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 16,4, 1,5 Hz, 1H), 6,25 – 5,61 (m, 2H), 5,61 – 5,50 (m, 1H), 4,97 – 4,68 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	517,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 – 7,63 (m, 3H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,00 – 4,69 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	517,25

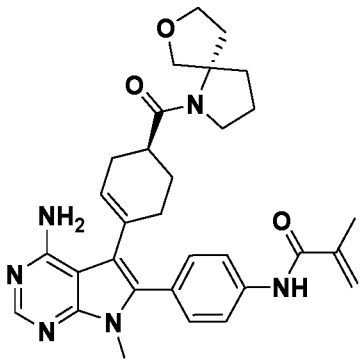
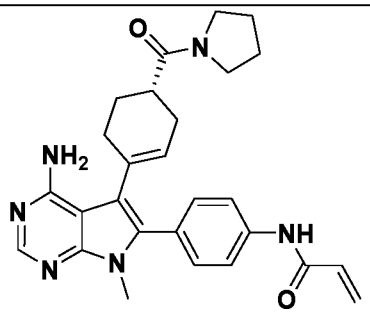
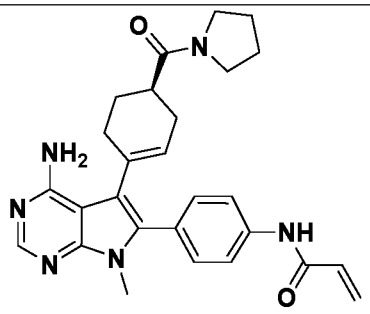
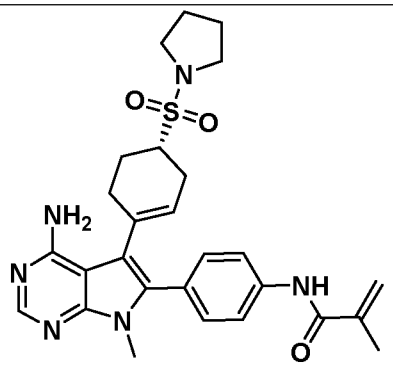
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 3H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,98 – 4,74 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	517,25
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(6-metilpiridin-2-il)-1.3-dihidroisobenzofuran-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 3H), 7,33 – 7,19 (m, 5H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 6,68 – 5,38 (m, 5H), 5,29 (dd, *J* = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	517,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(6-metilpiridin-2-il)-1.3-dihidroisobenzofuran-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 – 7,61 (m, 3H), 7,35 – 7,10 (m, 7H), 6,75 – 5,41 (m, 5H), 5,29 (dd, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	517,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 3H), 1,45 – 1,31 (m, 1H).	471,25

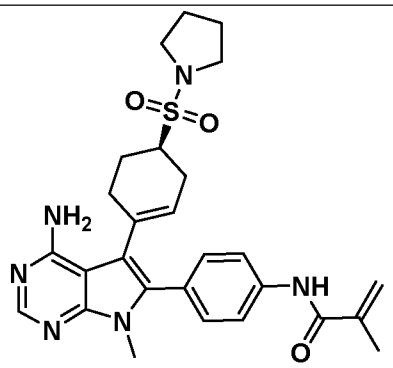
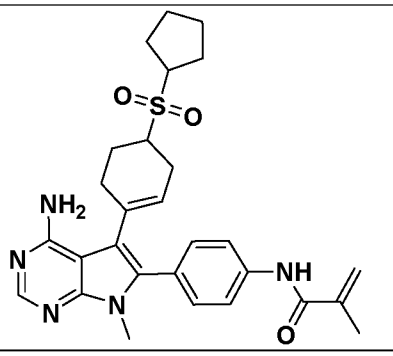
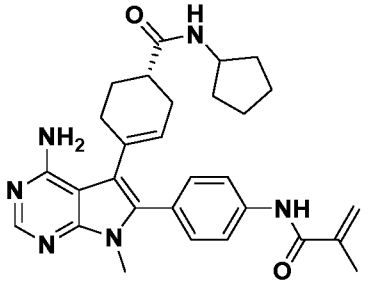
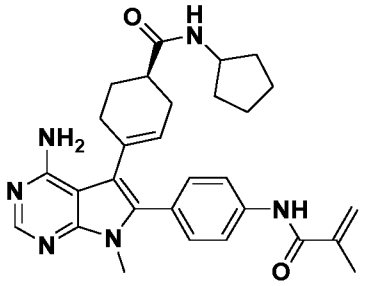
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(5-(4-(5-azaspiro[2.4]heptane-5-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 2,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,63 (dd, *J* = 15,1, 6,7 Hz, 2H), 0,63 – 0,53 (m, 4H).	511,30
(S)-N-(4-(5-(4-(5-azaspiro[2.4]heptane-5-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,42 (dd, *J* = 17,0, 11,4 Hz, 1H), 3,32 – 3,13 (m, 1H), 2,73 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,82 (dt, *J* = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72 (td, *J* = 7,0, 4,0 Hz, 1H), 1,63 (dd, *J* = 14,8, 6,3 Hz, 2H), 0,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H).	511,35
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-cloroacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,57 – 7,40 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 3H), 2,82 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,38 – 2,10 (m, 2H), 1,87 (h, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H).	493,20
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-cloroacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51 (dt, *J* = 10,1, 6,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H), 2,83 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,37 – 2,14 (m, 2H), 1,87 (p, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H).	493,20
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(pirrolidina-1-carbonil)-5.6-dihidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (s, 2H), 5,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,55 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,29 (td, *J* = 6,8, 3,1 Hz, 2H), 2,45 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 2,31 (dt, *J* = 17,1, 4,2 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,79 (dp, *J* = 24,9, 6,9 Hz, 4H), 1,19 (s, 1H).	487,30

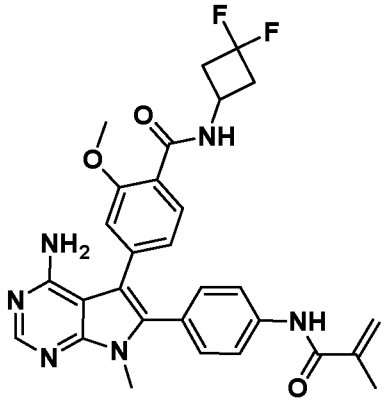
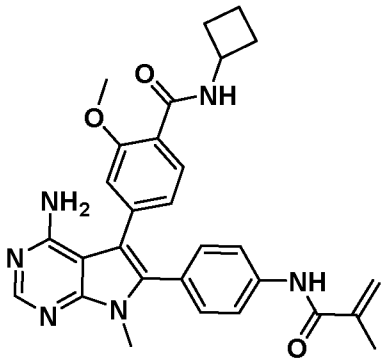
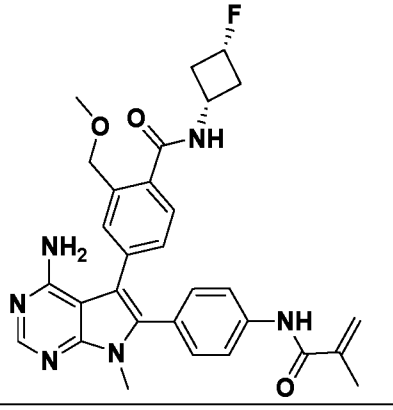
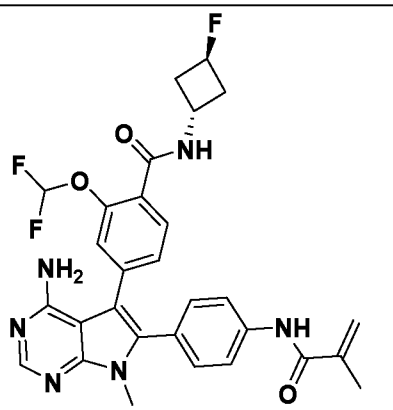
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(pirrolidina-1-carbonil)-5.6-dihidro-2H-piran-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,39 – 3,28 (m, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,77 (ddt, *J* = 24,2, 11,8, 5,5 Hz, 4H), 1,19 (s, 1H).	487,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,83 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,23 (s, 1H), 1,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,77 – 1,70 (m, 4H).	486,25
N-(4-(4-amino-5-(1-(ciclopentanecarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,83 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,23 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,77 – 1,70 (m, 4H).	485,25
N-(4-(4-amino-5-((R)-4-((S)-2-etinilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-enil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,91–7,65 (m, 2H), 7,54–7,38 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,89–5,73 (m, 1H), 5,64–5,44 (m, 1H), 4,90-4,65 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,10-2,88 (m, 1H), 2,88-2,60 (m, 1H), 2,55-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 7H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H).	509,25
N-(4-{4-amino-5-[(4R)-4-[(2R)-2-etinilpirrolidina-1-carbonil]ciclohex-1-en-1-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,14 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,79 (dq, J = 9,1, 2,5 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 5,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,85 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 1H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 3,20 - 2,55 (m, 2H), 2,53 - 2,30 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H) 2,10 - 1,93 (m,7H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m,1H).	509,25

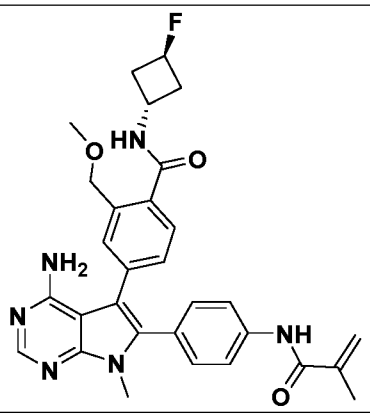
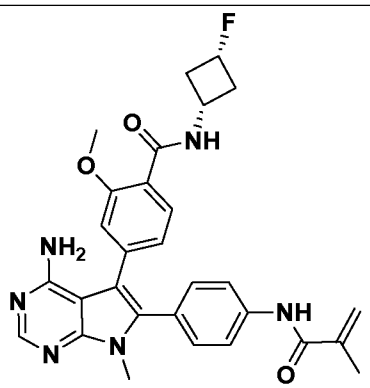
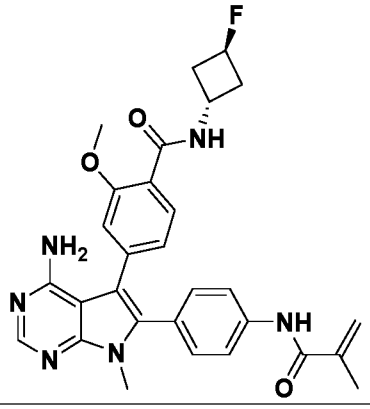
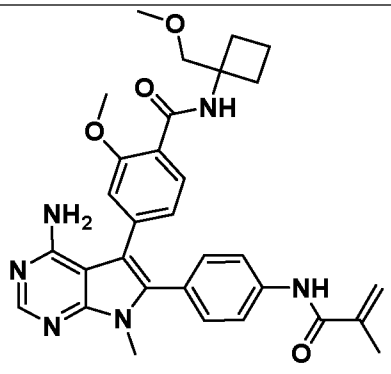
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(4S)-4-{2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano-5-carbonil}ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 5,83- 5,79 (m, 2H), 5,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,33-5,28 (m, 2H), 4,18 (dd, *J* = 4,9, 3,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (dt, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 3,46 (dt, *J* = 9,6, 6,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,40-2,30 (m,1H), 2,30-2,10 (m,3H), 2,0-1,80 (m,5H), 1,80-1,50 (m,4H).	527,30
N-{4-[4-amino-7-metil-5-(4-{7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carbonil}ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,13 (s, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 2H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (td, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 5H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,73 (ddd, *J* = 12,6, 7,9, 5,1 Hz, 1H), 2,38 (q, *J* = 19,0 Hz, 2H), 2,13 – 1,90 (m, 8H), 1,89 – 1,66 (m, 4H), 1,31 (s, 1H).	541,25
N-{4-[4-amino-7-metil-5-(4-{7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carbonil}ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,13 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (td, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 5H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,73 (ddd, *J* = 12,6, 7,9, 5,1 Hz, 1H), 2,38 (q, *J* = 19,0 Hz, 2H), 2,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,02 (q, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 4H), 1,31 (s, 1H).	541,25
N-(4-(4-amino-5-(6.6-difluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,87 – 5,82 (m, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 5H), 2,00 – 1,87 (m, 2H).	521,30

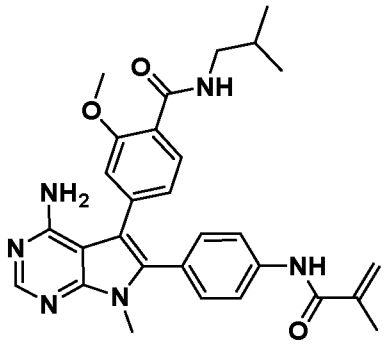
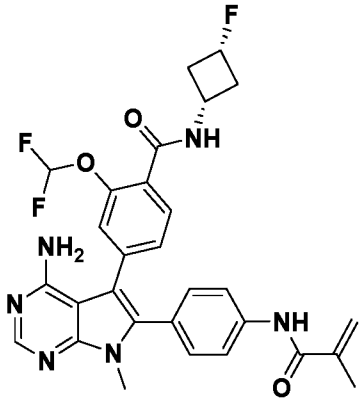
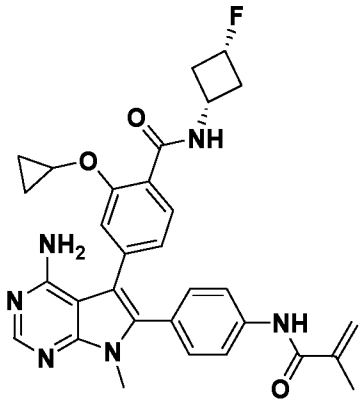
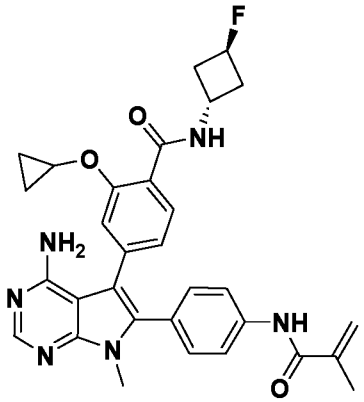
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-[4-(4-amino-5-{4-[(2R)-2-etinilpirrolidina-1-carbonil]ciclohex-1-en-1-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,14 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 5,93 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (dt, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 24,7, 7,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,20 - 2,55 (m, 2H), 2,50 - 2,30 (m, 2H), 2,25 - 1,98 (m, 9H), 1,90-1,70 (m, 2H).	509,25
N-(4-(4-amino-5-((S)-4-((S)-2-etinilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-enil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,14 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 5,93 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (dt, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 24,7, 7,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,20 - 2,55 (m, 2H), 2,50 - 2,30 (m, 2H), 2,25 - 1,98 (m, 9H), 1,90-1,70 (m, 2H).	509,25
N-{4-[4-amino-7-metil-5-(4-{2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano-5-carbonil}ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,56 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 4,9, 3,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,46 (dt, J = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 3H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,72 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,64 (s, 2H).	527,25
N-{4-[4-amino-7-metil-5-(4-{7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carbonil}ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,35-5,95 (m, 2H), 5,90-5,75 (s,1H), 5,65-5,45 (m,1H), 4,13 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,64 (ddd, J = 11,5, 7,5, 3,3 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,10(m, 3H), 2,10-1,82 (m,6H), 1,80-1,70 (m,3H).	541,30

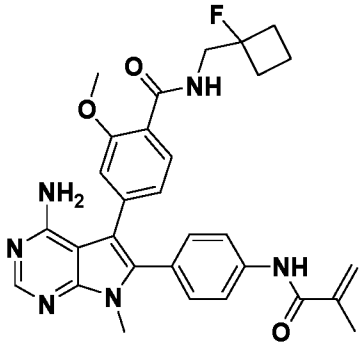
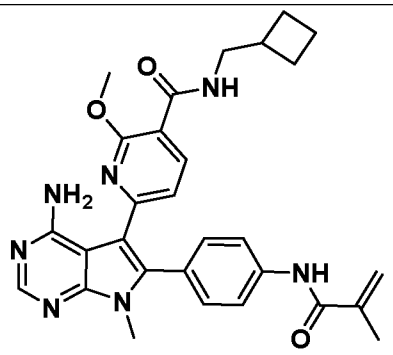
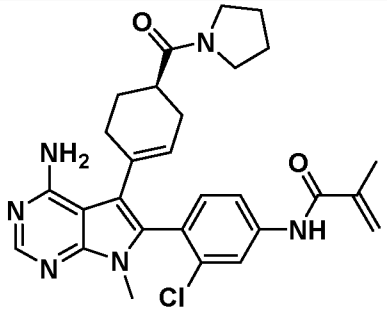
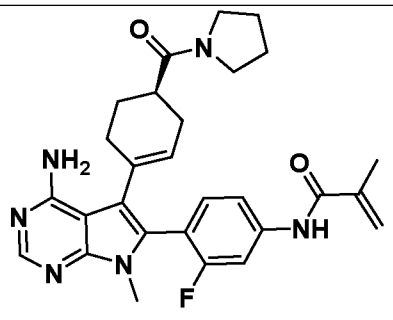
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-{4-[4-amino-7-metil-5-(4-{7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonano-1-carbonil}ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,32 (s, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 3H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 5,96- 5,87 (m, 3H), 5,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (td, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (dtd, *J* = 15,7, 10,0, 9,6, 6,8 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,77 (tt, *J* = 7,9, 3,8 Hz, 2H), 2,59 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 2,15 (m, 3H), 2,10 - 1,82 (m, 6H), 1,80 - 1,72 (m, 3H).	541,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 2H), 6,29 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 4H), 1,76 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).	471,20
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 2H), 6,29 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H).	471,20
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,42 – 3,22 (m, 4H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,10 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,63 (s, 1H).	521,25

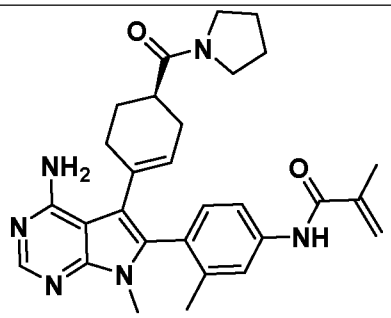
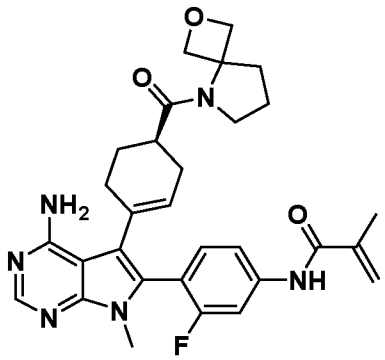
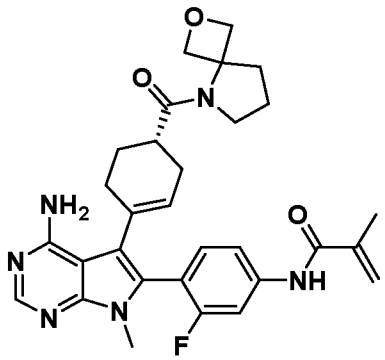
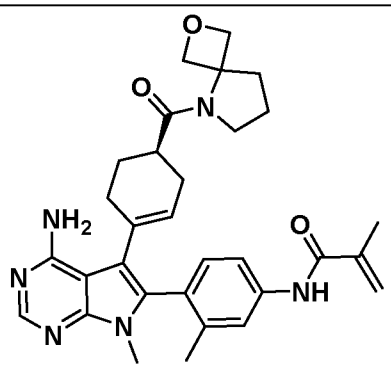
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,42 – 3,22 (m, 4H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,10 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,63 (s, 1H).	521,25
N-(4-(4-amino-5-(4-(ciclopentilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,55 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50 (m, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,31 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 19,2 Hz, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).	520,25
(S)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclopentilciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,98 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,76 (dt, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 2H), 1,62 (dd, *J* = 12,4, 5,7 Hz, 2H), 1,47 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H).	499,25
(R)-4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclopentilciclohex-3-eno-1-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,98 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,76 (dt, *J* = 12,5, 6,5 Hz, 2H), 1,61 (dt, *J* = 13,2, 6,0 Hz, 3H), 1,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,31 (dd, *J* = 13,2, 6,9 Hz, 1H).	499,25

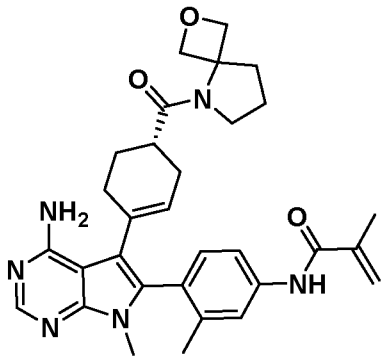
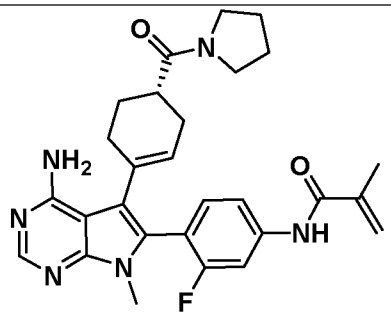
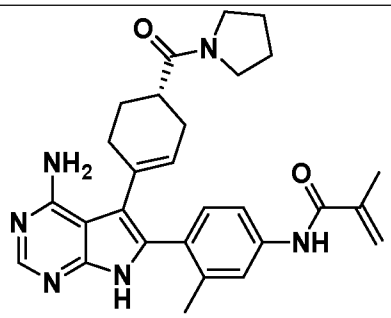
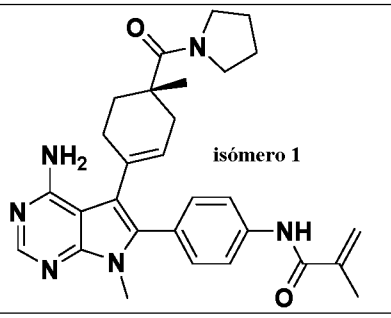
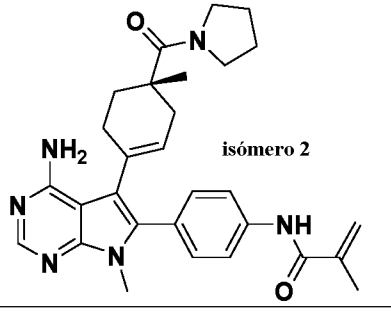
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(3.3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	547,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclobutil-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,57 – 5,51 (m, 1H), 4,39 (h, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,21 (dtt, *J* = 8,9, 6,9, 3,0 Hz, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 5H), 1,66 (tt, *J* = 10,5, 6,3 Hz, 2H).	511,45
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1s.3s)-3-fluorociclobutil)-2-(metoximetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,32 – 5,14 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,53 – 2,35 (m, 4H), 1,95 (s, 3H).	543,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(difluorometoxi)-N-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,17 – 7,01 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,31 (ddd, *J* = 10,5, 6,4, 4,2 Hz, 1H), 5,17 (ddd, *J* = 11,0, 6,6, 4,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,55 (dd, *J* = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 2,51 – 2,29 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).	565,25

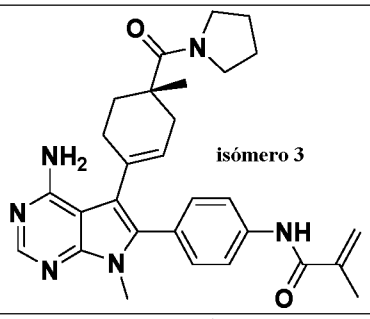
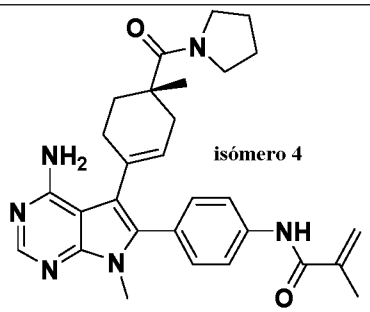
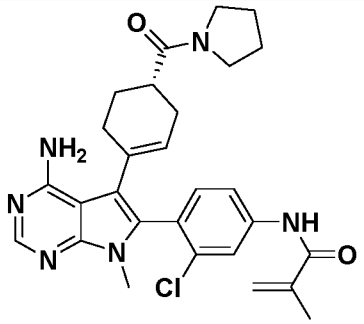
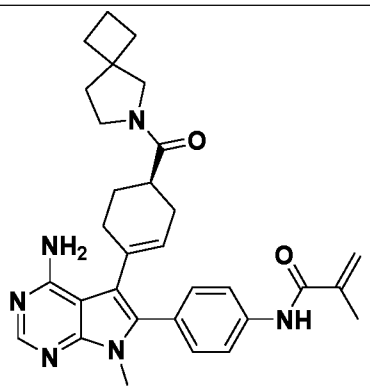
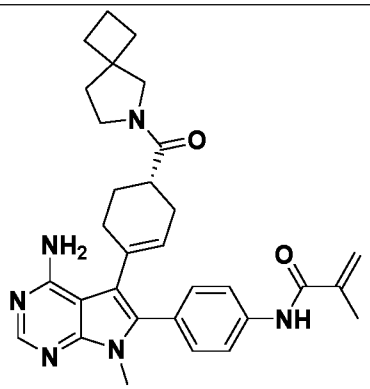
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-2-(metoximetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,92 – 4,78 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,92 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,73 (ddq, J = 12,7, 6,0, 3,1 Hz, 2H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	543,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1s.3s)-3-fluorociclobutil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,02 – 4,65 (m, 1H), 3,96 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 43,5 Hz, 6H), 2,72 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 2H), 2,37 – 2,11 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).	529,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,02 – 4,65 (m, 1H), 3,96 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 43,5 Hz, 6H), 2,72 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 2H), 2,37 – 2,11 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).	529,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxi-N-(1-(metoximetil)ciclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,04- 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,33 (s,3H), 2,43 – 2,33 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,93 – 1,72 (m, 2H).	555,25

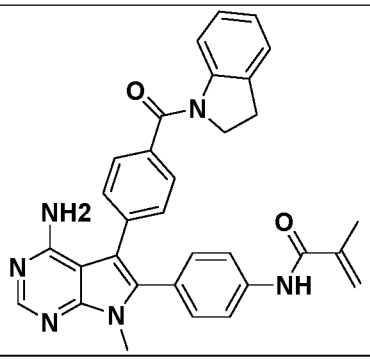
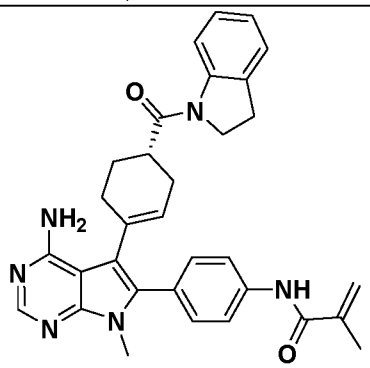
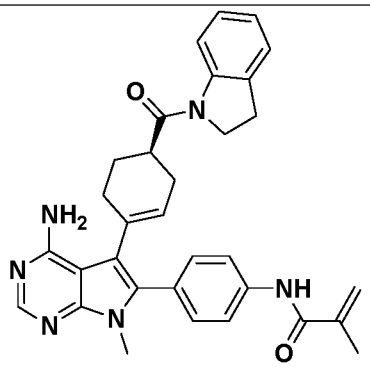
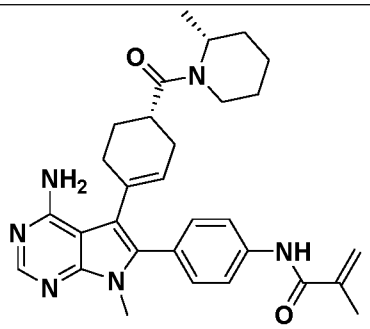
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-isobutil-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,81 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	513,30
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(difluorometoxi)-N-((1s.3s)-3-fluorociclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74-7,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,13-6,84 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 3H), 6,03 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,78 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,73 (dq, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 2,27 – 2,06 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	565,20
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-ciclopropoxi-N-((1s.3s)-3-fluorociclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,58 – 5,51 (m, 1H), 5,23 (dddd, *J* = 56,7, 10,2, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,73 (tt, *J* = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 2H), 1,96 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 0,66 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 0,61 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H).	555,25
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-ciclopropoxi-N-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,81 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,84 (dp, *J* = 56,8, 6,8 Hz, 1H), 3,92 (dt, *J* = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 3,72 (dq, *J* = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,81 – 2,64 (m, 2H), 2,29 – 2,03 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,64 (dd, *J* = 24,4, 4,7 Hz, 4H).	555,30

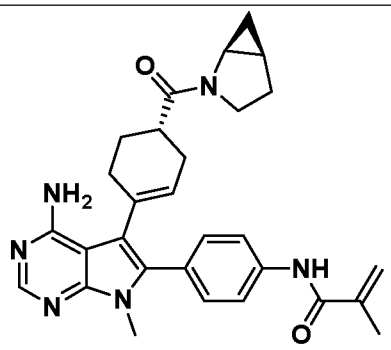
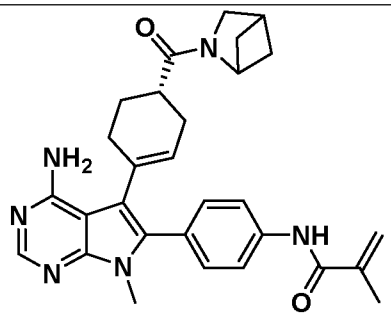
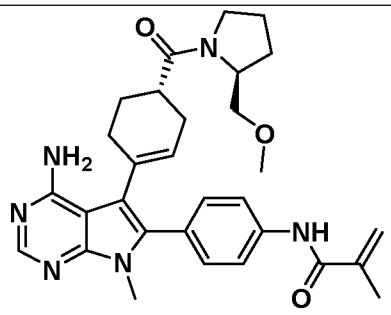
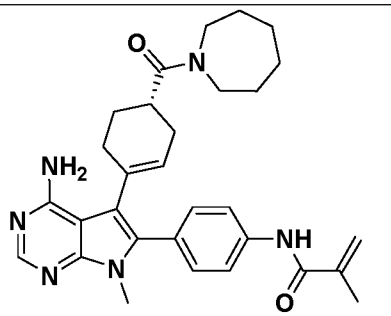
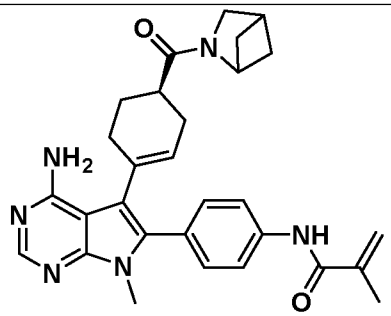
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-fluorociclobutil)metil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 18,2 Hz, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 3H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,26 – 2,13 (m, 4H), 2,08 (s, 1H), 1,95 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,75 (dd, *J* = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 1,53 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H).	543,30
6-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(ciclobutilmetil)-2-metoxinicotinamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,99 (s, 1H), 8,18 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,86 – 7,69 (m, 3H), 7,40 – 7,28 (m, 4H), 6,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 1H), 1,82 (q, J = 6,7, 6,2 Hz, 2H), 1,77 – 1,67 (m, 2H).	526,30
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-clorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,4, 3,5, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 47,7 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,75 - 5,63 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,27 (ddt, *J* = 12,1, 8,4, 4,6 Hz, 2H), 2,75 (qt, *J* = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 2,34 - 2,03 (m, 3H), 1,97 (s, 4H), 1,84 (qd, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 2H), 1,76 (qd, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 2H), 1,71 - 1,45 (m, 2H).	519,20
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 5H), 3,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 17,2 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,81 (dq, *J* = 35,8, 6,8 Hz, 4H), 1,63 (s, 2H).	503,25

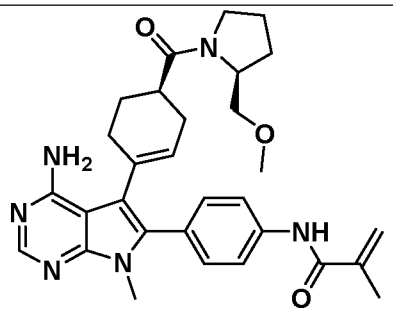
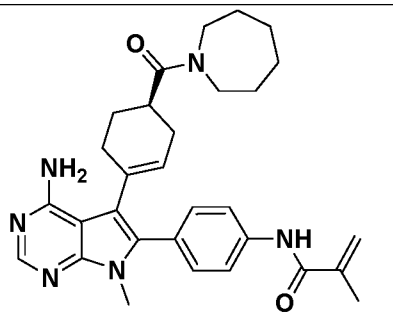
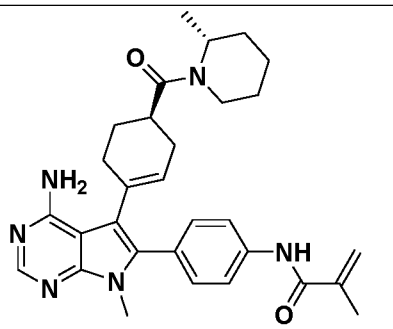
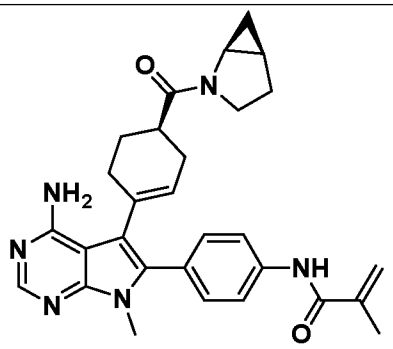
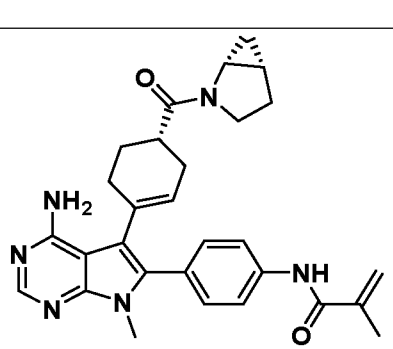
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,0, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 5,91 - 5,79 (m, 1H), 5,66 (ddt, *J* = 14,5, 4,1, 2,2 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,21 (q, *J* = 15,7, 12,1 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,01 - 1,80 (m, 7H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,56 (q, *J* = 7,9, 7,0 Hz, 2H).	499,35
(R)-N-(4-(5-(4-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano-5-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,86 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 13,7, 4,9 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,60 – 3,43 (m, 5H), 2,97 – 2,78 (m, 1H), 2,44 – 2,07 (m, 4H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,70 (dq, *J* = 19,5, 7,6, 7,1 Hz, 4H).	545,25
(S)-N-(4-(5-(4-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano-5-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,86 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 13,7, 4,9 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,61 – 3,40 (m, 5H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,37 – 2,13 (m, 4H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,70 (td, *J* = 15,9, 14,6, 7,9 Hz, 4H).	545,25
(R)-N-(4-(5-(4-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano-5-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,51 (d, J = 28,6 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,35- 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 4H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,70 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 5,2 Hz, 2H).	541,35

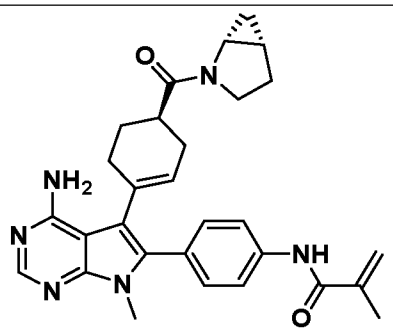
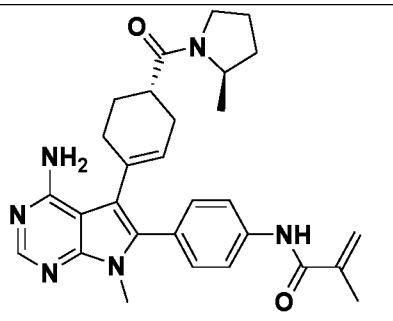
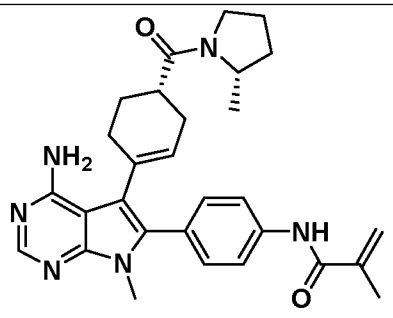
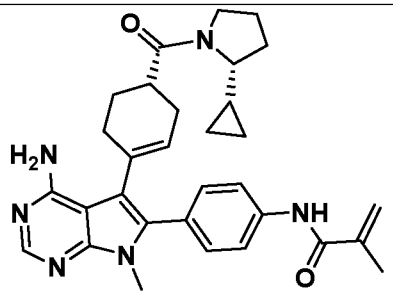
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(5-(4-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano-5-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,51 (d, J = 28,6 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,31-5,26 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,35- 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 4H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,70 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 5,2 Hz, 2H).	541,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 5H), 3,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,83 – 2,76 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,87 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,76 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,63 (s, 2H).	503,25
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 5H), 2,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,25 (t, J = 42,5, 23,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 1,93 - 1,80 (m, 3H), 1,75 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H).	499,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 5,86 – 5,78 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (s, 4H), 2,74 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,05 – 1,82 (m, 7H), 1,77 – 1,55 (m, 5H), 1,16 (s, 3H).	499,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,05 – 5,65 (m, 3H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (s, 4H), 2,75 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 7H), 1,75 (s, 4H), 1,63 (dd, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H).	499,30

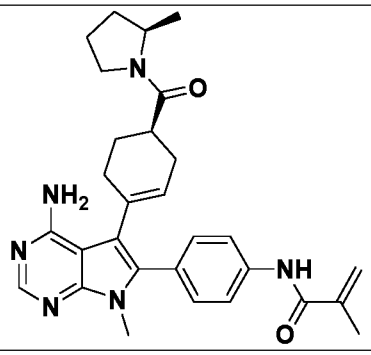
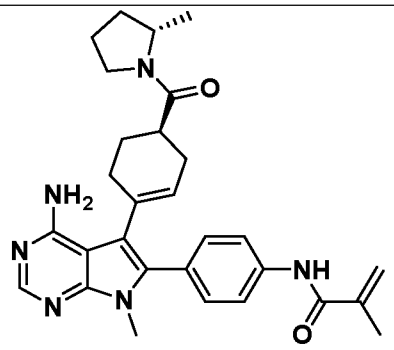
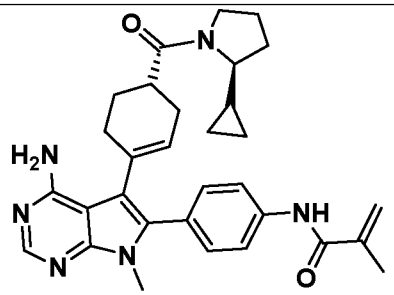
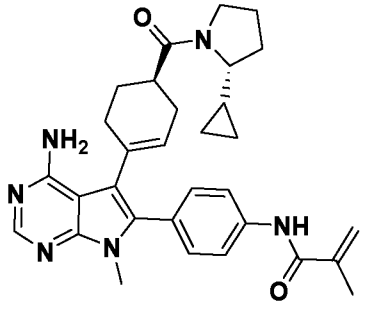
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,56 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,77 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,44 (s, 1H), 1,21 (s, 3H).	499,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,83 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 1H), 5,56 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,70 – 1,37 (m, 1H), 1,21 (s, 3H).	499,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-clorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 2H), 7,74 (ddd, *J* = 8,4, 3,6, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 48,7 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,78 - 5,60 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 3,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,27 (ddt, *J* = 12,1, 8,4, 4,5 Hz, 2H), 2,75 (tt, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 2,36 - 2,03 (m, 3H), 1,97 (s, 4H), 1,84 (qd, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 2H), 1,76 (qd, *J* = 6,8, 2,2 Hz, 2H), 1,70 - 1,44 (m, 2H).	519,20
(R)-N-(4-(5-(4-(6-azaspiro[3,4]octano-6-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) 8,14 (s, 1H), 7,81 -7,75 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,85 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,43 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 – 1,98 (m, 7H), 1,96 - 1,86 (s, 1H), 1,86 – 1,68 (s, 7H), 1,28 (s, 1H).	525,30
(S)-N-(4-(5-(4-(6-azaspiro[3,4]octano-6-carbonil)ciclohexan-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) 8,14 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,85 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 7H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,81 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,76 (s, 5H), 1,28 (s, 1H).	525,30

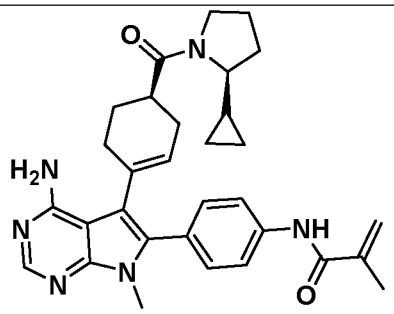
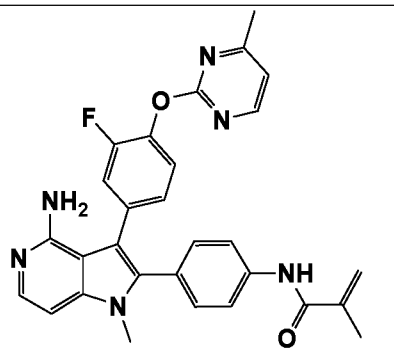
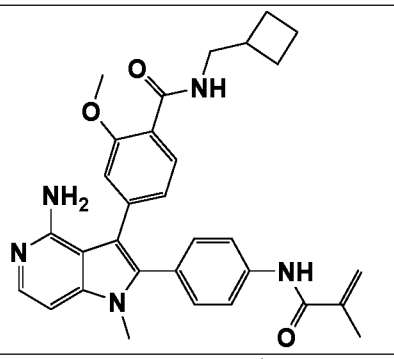
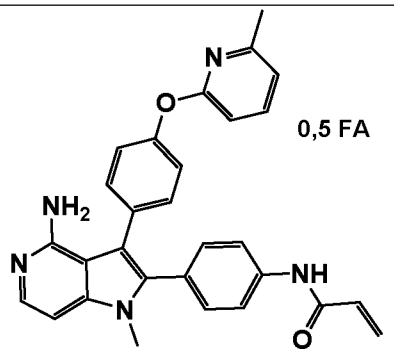
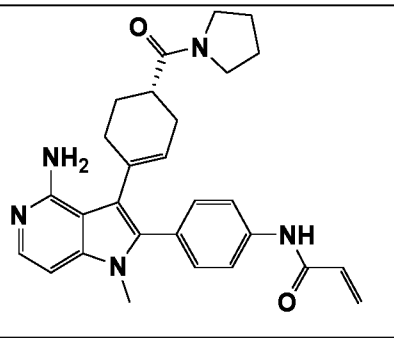
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-(indolina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	529,25
(S)-N-(4-(4-amino-5-(4-(indolina-1-carbonil)ciclohex-1-enil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,32 – 4,02 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,75 (s, 2H).	533,25
(R)-N-(4-(4-amino-5-(4-(indolina-1-carbonil)ciclohex-1-enil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,32 – 4,02 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 1,98 (t, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,75 (s, 2H).	533,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-((S)-4-((R)-2-metilpiperidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,54 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,05 (dd, *J* = 31,8, 9,0 Hz, 2H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,72 – 1,34 (m, 7H), 1,35 – 1,12 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H).	513,30

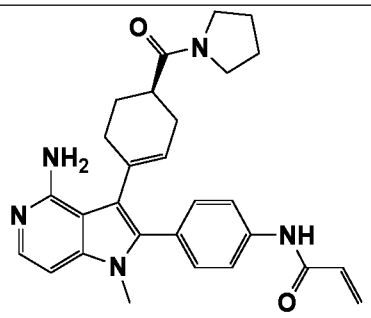
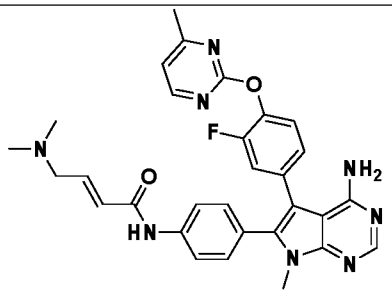
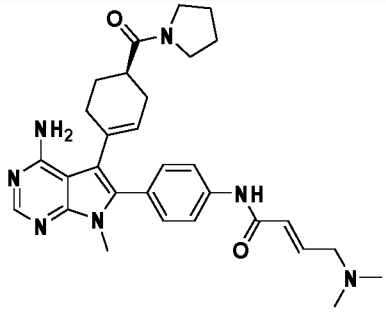
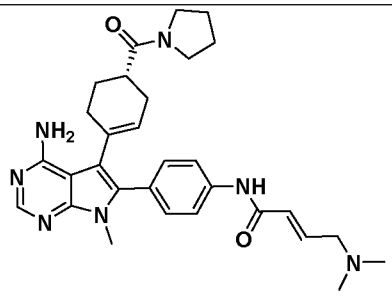
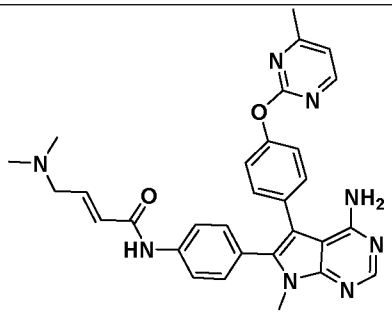
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-((S)-4-((1S.5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (dt, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,84 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,17 (dd, *J* = 19,5, 9,2 Hz, 1H), 2,96 (dt, *J* = 12,5, 8,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,20 (m, 2H), 2,19 - 1,99 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,95 - 1,73 (m, 3H), 1,75 - 1,48 (m, 2H), 0,85 - 0,67 (m, 1H), 0,61 - 0,47 (m, 1H).	497,25
(S)-N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 21,1, 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,24 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,73 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 2,37 – 2,13 (m, 2H), 1,98 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,38 – 1,19 (m, 2H).	497,25
N-(4-(4-amino-5-((S)-4-((S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 6,59 (s, 2H), 5,85 – 5,81 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 0H), 2,20 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,98 (t, J = 1,3 Hz, 3H), 1,95 – 1,74 (m, 6H), 1,63 (d, J = 18,3 Hz, 2H).	529,30
(S)-N-(4-(4-amino-5-(4-(azepano-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 – 3,33 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,24 (t, *J* = 17,8 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 1,48 (s, 4H).	513,35
(R)-N-(4-(5-(4-(2-azabiciclo[2,1,1]hexano-2-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 21,1, 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,24 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,73 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 2,37 – 2,13 (m, 2H), 1,98 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,38 – 1,19 (m, 2H).	497,25

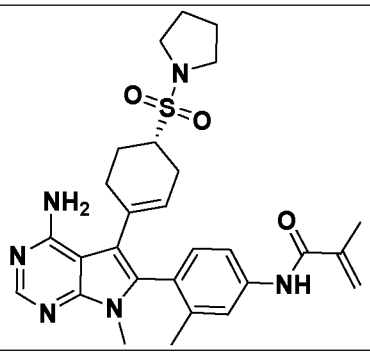
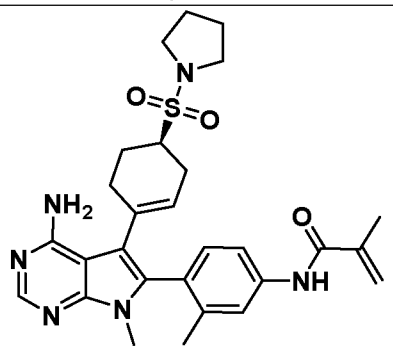
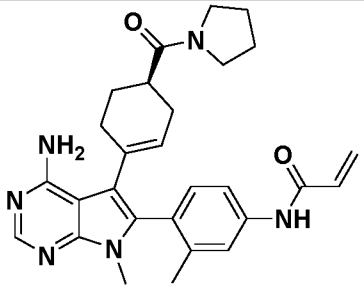
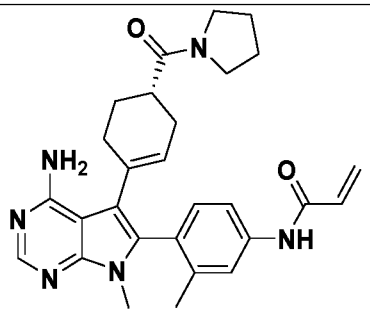
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-((R)-4-((S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 6,59 (s, 2H), 5,85 – 5,81 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 0H), 2,20 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,98 (t, J = 1,3 Hz, 3H), 1,95 – 1,74 (m, 6H), 1,63 (d, J = 18,3 Hz, 2H).	529,30
(R)-N-(4-(4-amino-5-(4-(azepano-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,57(s, 2H)5,83 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,44 – 3,30 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,39 – 2,04 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,67 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,60 (d, *J* = 6,5 H, 4H), 1,49(s, 4H).	513,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-((R)-4-((R)-2-metilpiperidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 6,57 (s, 2H), 5,83 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,76 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,28 – 3,67 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,15 – 2,58 (m, 2H), 2,42 – 2,11 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,80 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,68 – 1,41 (m, 7H), 1,11 (dd, *J* = 78,3, 6,8 Hz, 4H).	513,30
N-(4-(5-((R)-4-((1S.5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (dq, *J* = 8,7, 2,1, 1,5 Hz, 2H), 6,71 - 6,31 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,56 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 3,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,18 - 2,64 (m, 2H), 2,45 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 1,77 (m, 8H), 1,69 (dd, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,55 (dd, *J* = 28,9, 6,9 Hz, 1H), 0,88 - 0,73 (m, 1H), 0,63 - 0,51 (m, 1H).	497,25
N-(4-(5-((S)-4-((1R.5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 2H), 7,53 - 7,32 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 3,49 (q, *J* = 6,5, 5,8 Hz, 1H), 3,22 - 2,63 (m, 2H), 2,41 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,97(m, 3H), 1,96 - 1,81 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,75- 1,63(m, 2H), 1,61-1,45 (m, 1H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,62 - 0,48 (m, 1H).	497,30

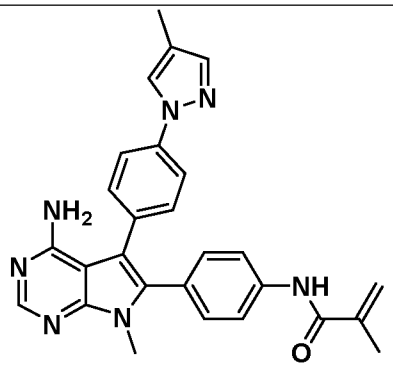
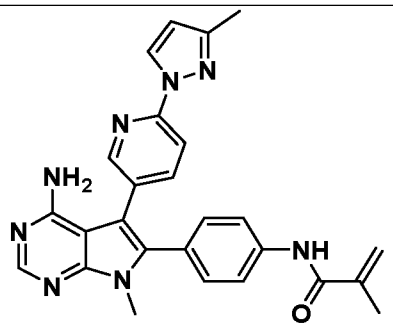
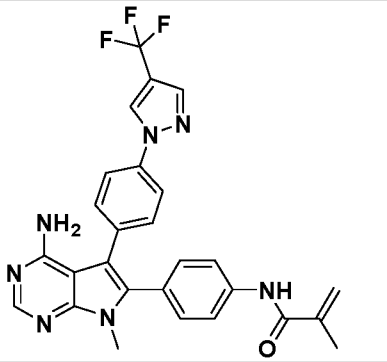
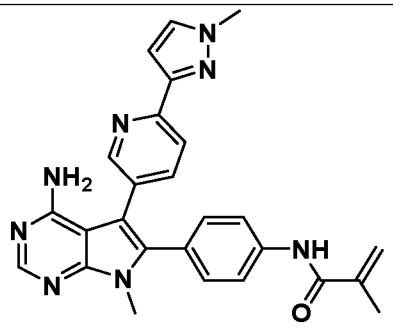
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-((R)-4-((1R.5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (dt, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,63 (m, 1H), 2,32 (q, *J* = 18,6, 18,0 Hz, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,94 - 1,74 (m, 3H), 1,67 (ddd, *J* = 21,7, 11,2, 5,8 Hz, 2H), 0,77 (q, *J* = 7,4, 6,7 Hz, 1H), 0,69 (q, *J* = 6,7 Hz, 0H), 0,59 - 0,43 (m, 1H).	497,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-((S)-4-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 6,59 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,03 (q, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 3,48 (q, *J* = 7,3, 6,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,32 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,96 – 1,73 (m, 5H), 1,61 (s, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H).	499,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-((S)-4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 6,62 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 3,48 (q, *J* = 6,8, 6,2 Hz, 1H), 2,83 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 18,7 Hz, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,52 – 1,41 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).	499,30
N-(4-(4-amino-5-((S)-4-((R)-2-ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 9,93 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 -7,77 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 2H), 6,63-6,45 (m, 2H), 5,83 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 3,80 (t, J=7,5Hz,1H), 3,60-3,50(s,3H), 3,50-3,40(s,2H), 2,86(s,1H), 2,40-2,10(m,2H), 2,00-1,95(s,3H), 1,95-1,65(m,6H), 1,65-1,50(s,2H), 1,00-0,75(m,1H), 0,53 - 0,41 (m, 1H), 0,32-0,13 (m, 2H), 0,10 (dt, J = 9,8, 4,3 Hz, 1H), （m,2H）,2,00-1,95(s,3H), 1,95-1,65(m,6H), 1,65-1,50(s,2H), 1,00-0,75(m,1H), 0,53 – 0,41 (m, 1H), 0,32 – 0,13 (m, 2H), 0,10 (dt, J = 9,8, 4,3 Hz, 1H).	525,25

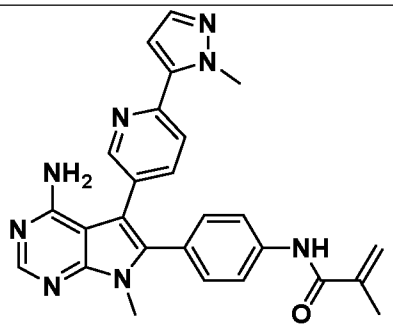
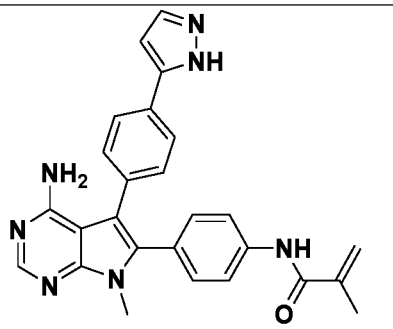
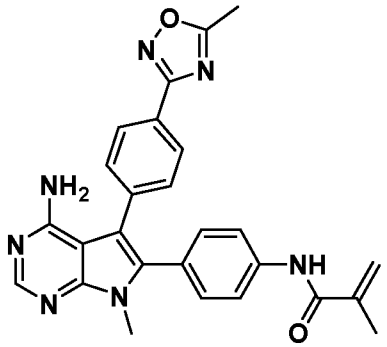
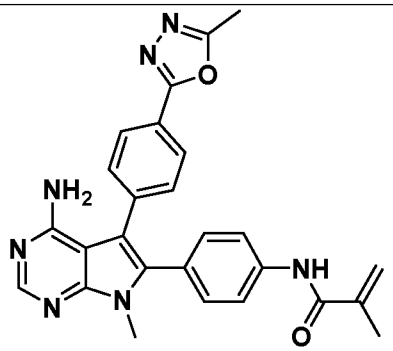
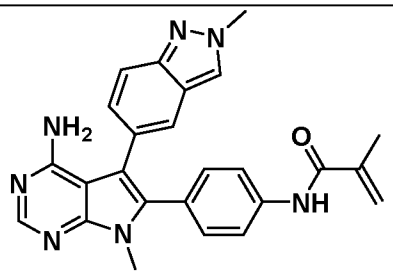
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-((R)-4-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 4H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 2H), 1,94 (d, *J* = 22,2 Hz, 8H), 1,60 (s, 2H), 1,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,09 (dd, *J* = 8,2, 6,2 Hz, 3H).	499,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-((R)-4-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,81 (dq, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,79 – 5,72 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,01 (td, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,52 – 1,45 (m, 1H), 1,09 (dd, *J* = 8,2, 6,3 Hz, 3H).	499,30
N-(4-(4-amino-5-((S)-4-((S)-2-ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 9,94 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 5,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,97 (d, J = 1,3 Hz, 9H), 1,79(d, J = 1,3 Hz, 3H) 0,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 0,50 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 0,35 (dddt, J = 27,8, 13,4, 9,2, 4,6 Hz, 2H), 0,13 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H).	525,25
N-(4-(4-amino-5-((R)-4-((R)-2-ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,45 - 4,41 (m, 2H), 6,65 (s, 2H), 5,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 3,58 (s, 5H), 2,86 (s, 1H), 2,42 -2,14 (m, 2H), 1,97 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 0,87 - 0,85 (m, 1H), 0,47 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 0,38 - 0,14 (m, 2H), 0,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H).	525,30

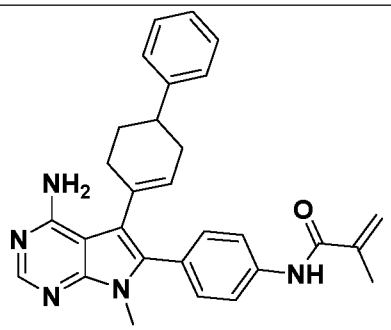
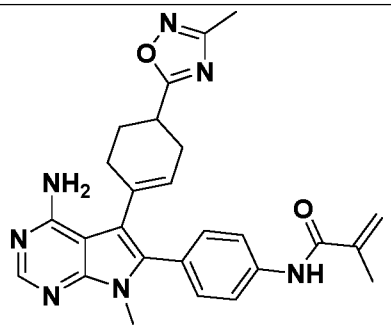
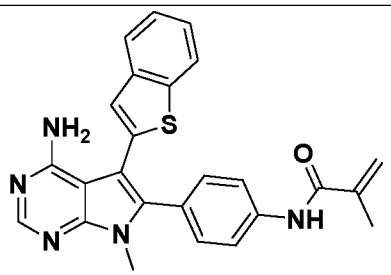
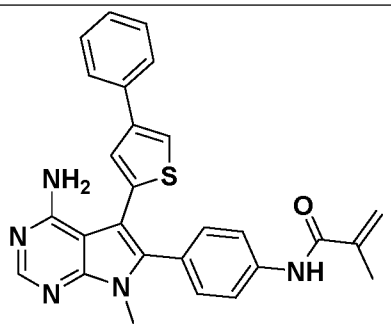
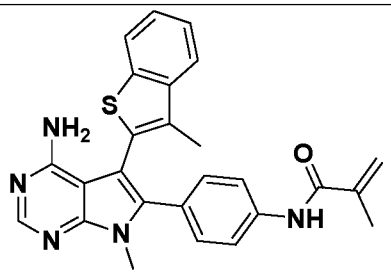
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-((R)-4-((S)-2-ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,44 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 2,1 Hz, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 2,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 6H), 1,89 - 1,50 (m, 5H), 0,95 - 0,86 (m, 1H), 0,55 - 0,25 (m, 3H), 0,15 - 0,11 (m, 1H).	525,30
N-(4-(4-amino-3-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1-metil-1H-pirrolo[3.2-c]piridin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	509,20
4-(4-amino-2-(4-metacrilamidofenil)-1-metil-1H-pirrolo[3.2-c]piridin-3-il)-N-(ciclobutilmetil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 5,80 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (m, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 5H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,65 (m, 2H).	524,25
N-(4-(4-amino-1-metil-3-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirrolo[3.2-c]piridin-2-il)fenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,35 (s, 4H).	476,20
(S)-N-(4-(4-amino-1-metil-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[3.2-c]piridin-2-il)fenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,51-6,44 (m, 1H), 6,32-6,27 (m, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,55 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,16 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 4H), 1,76 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 30,7 Hz, 2H).	470,20

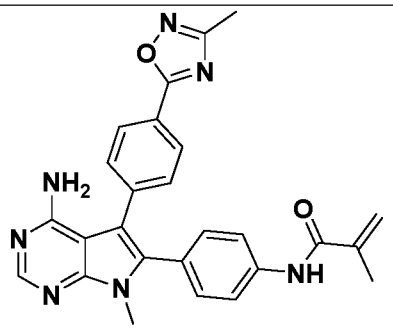
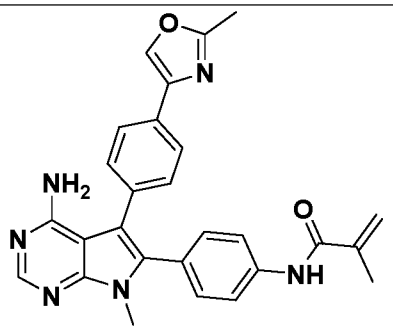
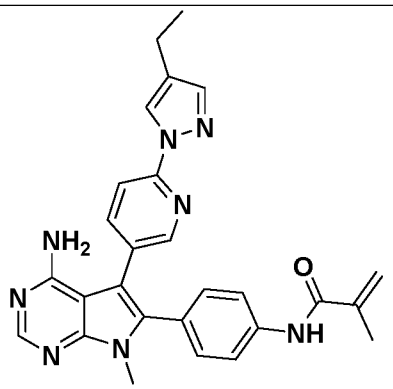
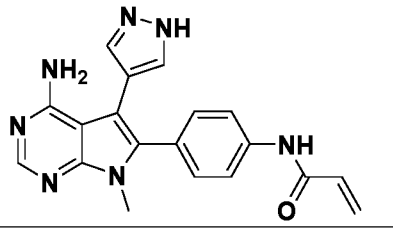
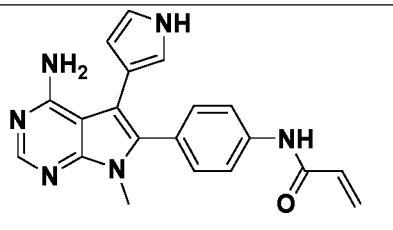
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-1-metil-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-pirrolo[3.2-c]piridin-2-il)fenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,51-6,44 (m, 1H), 6,32-6,27 (m, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,55 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,16 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 4H), 1,76 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 30,7 Hz, 2H).	470,25
(E)-N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,76 (dt, *J* = 15,1, 5,9 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,12 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).	553,25
(R,E)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 6,77 (dt, *J* = 15,3, 5,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,32 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,84 - 5,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* = 16,0, 9,2 Hz, 3H), 3,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,87 (dt, *J* = 13,3, 6,4 Hz, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,63 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H).	528,40
(S,E)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 6,77 (dt, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,10 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,83 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,40 – 2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,87 (dt, *J* = 13,2, 6,4 Hz, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H).	528,35
(E)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,07 (m, 4H), 6,75 (dt, *J* = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 6,28 (dt, *J* = 15,4, 1,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 5,9, 1,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 7H).	535,35

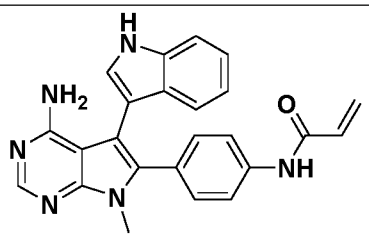
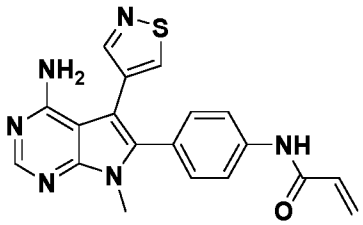
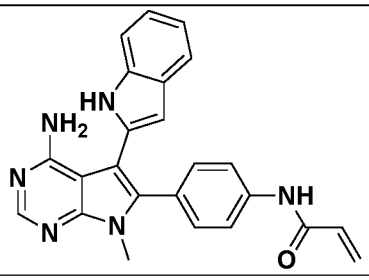
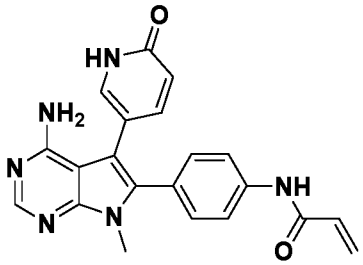
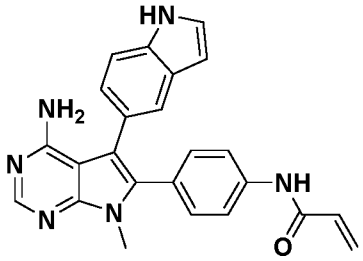
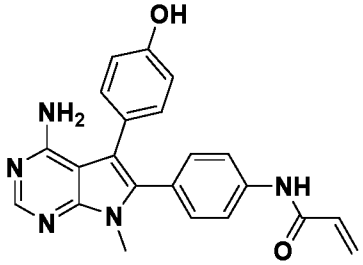
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 13,1, 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 12,5, 8,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,83 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 4H), 2,37 (d, *J* = 30,0 Hz, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 5H), 1,97 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,95 - 1,79 (m, 5H), 1,56 (p, *J* = 10,8 Hz, 1H).	535,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 7,20 (dd, *J* = 9,9, 8,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 2,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 4H), 1,94 - 1,82 (m, 5H), 1,60 (s, 1H).	535,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 10,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 -7,64 (m, 1H), 7,59 (ddd, J = 7,9, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz,2H), 6,29 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,21 (q, J = 18,5 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,89 -1,80 (m, 4H), 1,80 -1,68 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 2H).	485,15
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 10,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 -7,64 (m, 1H), 7,59 (ddd, J = 7,9, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz,2H), 6,29 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,21 (q, J = 18,5 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,89 -1,80 (m, 4H), 1,80 -1,68 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 2H).	485,15

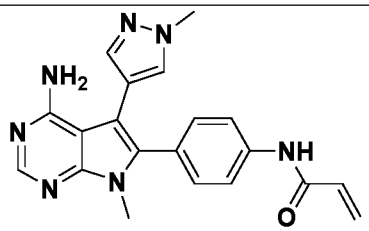
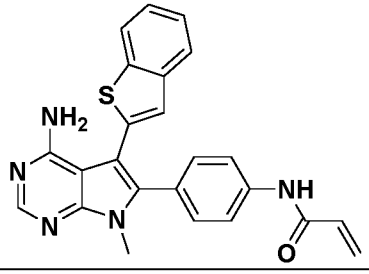
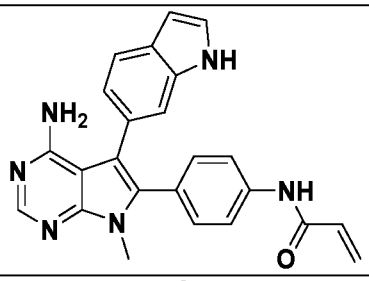
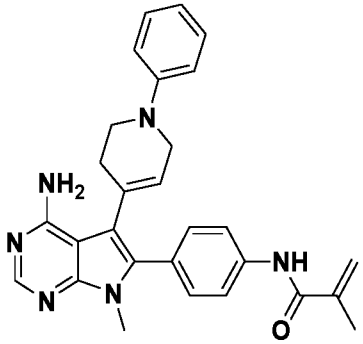
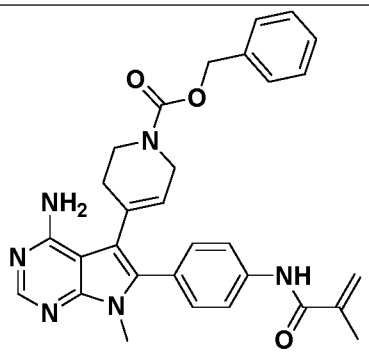
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79-7,66 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 5,79 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	464,10
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,90 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 3H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,82 – 5,77 (m, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	465,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,20 – 9,15 (m, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,81 – 5,76 (m, 1H), 5,56 – 5,50 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	518,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,91 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	465,20

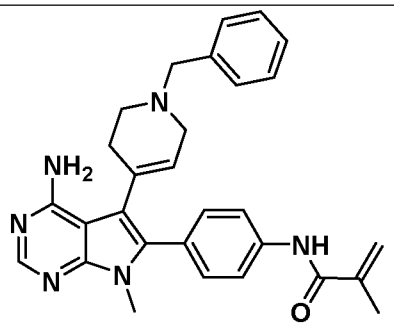
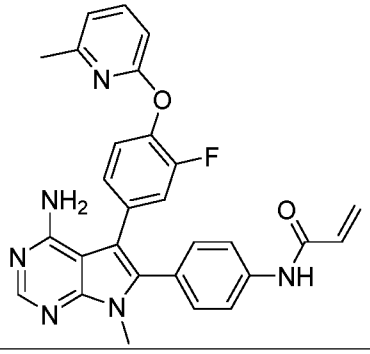
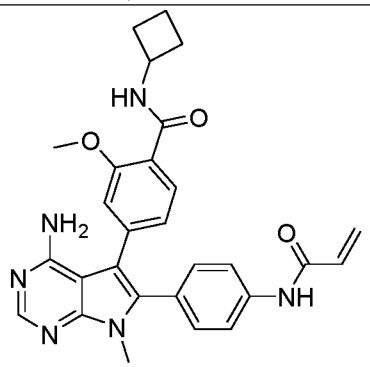
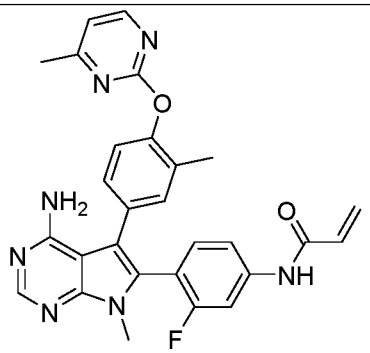
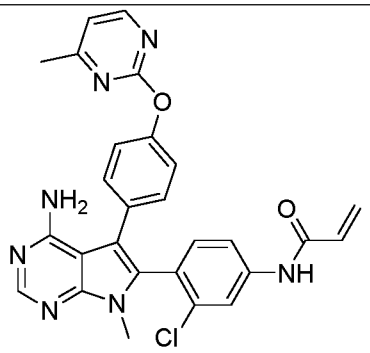
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,80 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	460,30
N-(4-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,84-7,62 (5H, m), 7,32-8211;7,23 (4H, m), 6,72 (1H, d, J=2,2 Hz), 5,79 (3H, s), 5,52 (1H, t, J=1,5 Hz), 3,63 (3H, s), 1,95 (3H, d, J=1,2 Hz)	450,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	466,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(5-metil-1.3.4-oxadiazol-2-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	466,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).	438,15

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1.2.3.6-tetrahidro-[1.1'-bifenil]-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,50- 7,42 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,56 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,98 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,77 (s, 2H).	464,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,95-1,76 (m, 4H).	470,25
N-(4-(4-amino-5-(benzo[b]tiofen-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 18,2, 7,7 Hz, 2H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,32 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	440,10
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-feniltiofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 7,9, 3,3 Hz, 4H), 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).	466,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 5,76 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).	454,05

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,80 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	466,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(2-metiloxazol-4-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,33 -7,22 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (s, 1H).	465,30
N-(4-(4-amino-5-(6-(4-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,30 (ddd, J = 4,7, 2,1, 0,9 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,66 -,56 (m, 4H), 7,29 -7,21 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,09 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	479,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 143,2, 8,2 Hz, 6H), 6,46 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 6,29 (dt, J = 16,9, 1,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H).	360,10
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,79 (q, J = 2,4 Hz, 1H), 6,65 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (q, J = 2,4 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H).	359,15

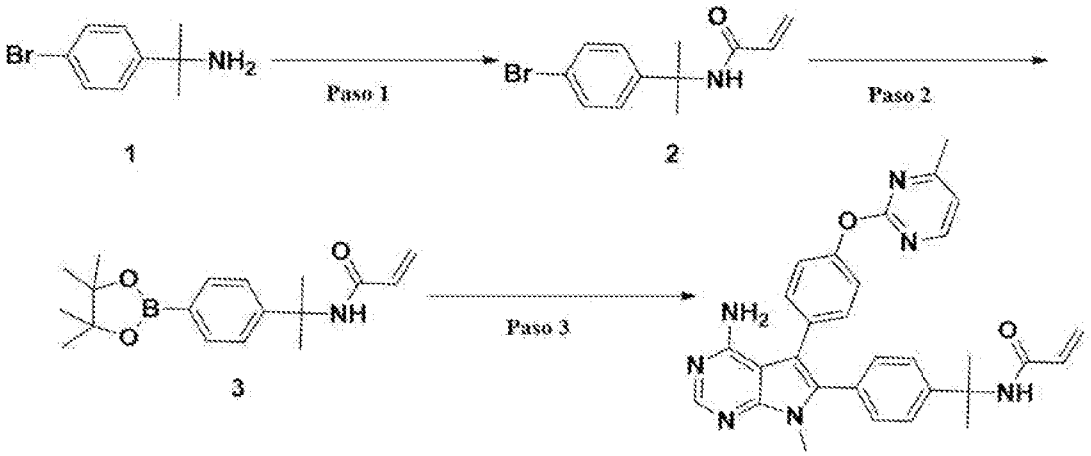
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(1H-indol-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24-11,19 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36- 7,27 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H).	409,15
N-(4-(4-amino-5-(isotiazol-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H).	377,10
N-(4-(4-amino-5-(1H-indol-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55-6,21 (m, 3H), 6,10 (s, 2H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).	409,10
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(6-oxo-1.6-dihidropiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77- 7,71 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,33-6,25 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H).	387,15
N-(4-(4-amino-5-(1H-indol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,47-6,36 (m, 2H), 6,25 (dd, J = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H).	409,15
N-(4-(4-amino-5-(4-hidroxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,78-6,71 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H).	386,15

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 - 7,59 (m, 3H), 7,39- 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,79 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).	374,10
N-(4-(4-amino-5-(benzo[b]tiofen-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,32 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 2H), 5,77 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H).	426,10
N-(4-(4-amino-5-(1H-indol-6-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,23 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,47 – 6,36 (m, 2H), 6,25 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H).	409,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(1-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 4H), 1,97 (s, 3H).	465,25
bencil 4-(4-amino-6-(4-metacrilamidofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,53-7,27 (m, 7H), 6,33 (s, 2H), 5,80 (d, *J* = 21,2 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 1,99 (d, *J* = 11,6 Hz, 5H).	523,20

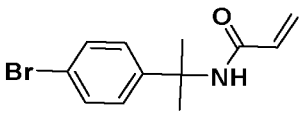
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 7,27 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,81 (d, J = 25,0 Hz, 2H), 5,56 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,56 (s, 5H), 3,34 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,98 (d, J = 1,3 Hz, 5H).	479,25
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 3H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).	495,20
4-(6-(4-acrilamidofenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclobutil-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,45 (dd, J = 17,0, 9,9 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 9,9, 2,2 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 1,98 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 1,76 – 1,53 (m, 2H).	497,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	510,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-clorofenil)acrilamida		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 – 7,05 (m, 3H), 6,50 – 6,25 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	512,10

Ejemplo 13

Esquema 11

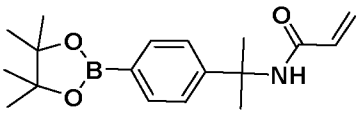


N-(2-(4-bromofenil)propan-2-il) acrilamida



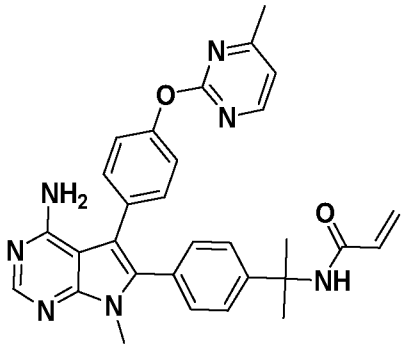
Paso 1: A una solución/mezcla agitada de 2-(4-bromofenil)propan-2-amina (1.50 g, 7,006 mmol) y TEA (2.13 g, 21,018 mmol) en DCM (30 ml) se agregó cloruro de acriloilo (0,63 g, 7,006 mmol) por goteo en porciones a 0 grados C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue agitada durante 1 h a 0 grados C. La mezcla resultante fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secada sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener N-(2-(4-bromofenil) propan-2-il) acrilamida (500 mg, 27%) como un sólido amarillo.

N-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)acrilamida



Paso 2: Una solución/mezcla de N-[2-(4-bromofenil)propan-2-il]prop-2-enamida (470,00 mg, 1,753 mmol), bis(pinacolato)diboro (667,63 mg, 2,629 mmol), AcOK (516,05 mg, 5,258 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (128,25 mg, 0,175 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 2 h a 80 grados C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secada sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE/EtOAc= 4/1 para obtener N-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-il)acrilamida (400 mg, 72%) como un sólido blanquecino.

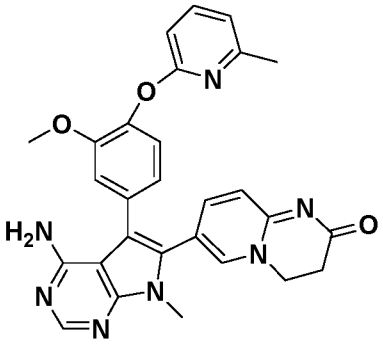
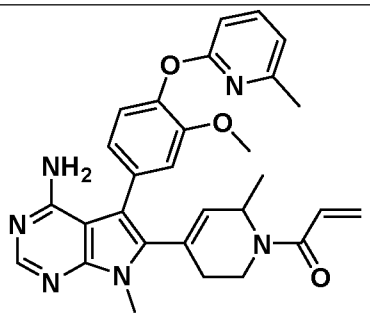
N-(2-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-il)acrilamida

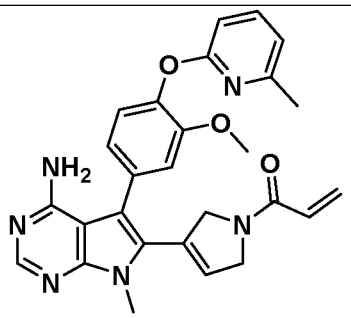
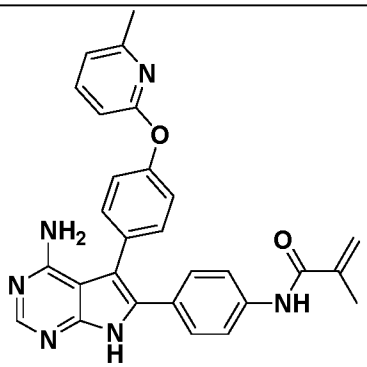
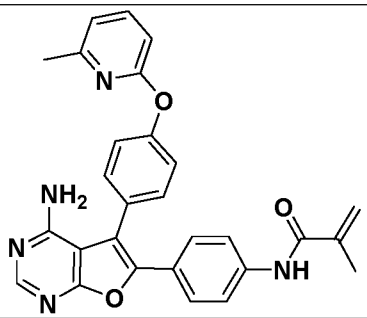
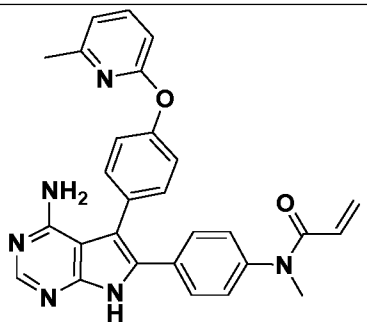
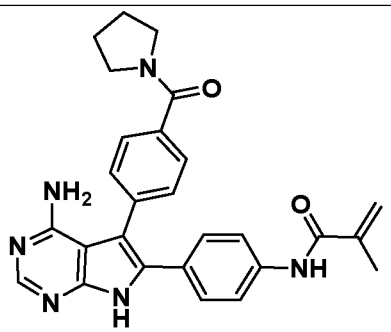


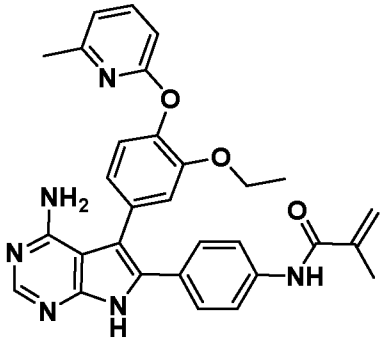
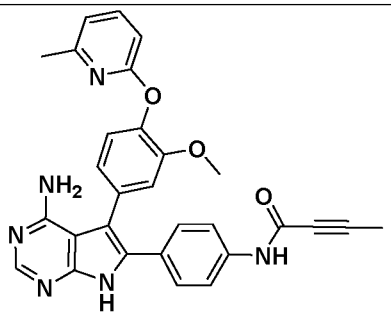
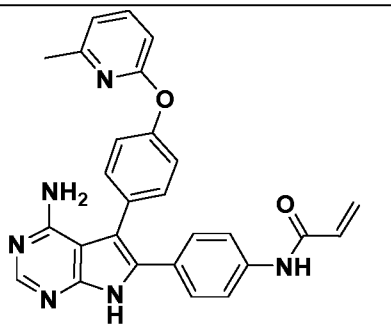
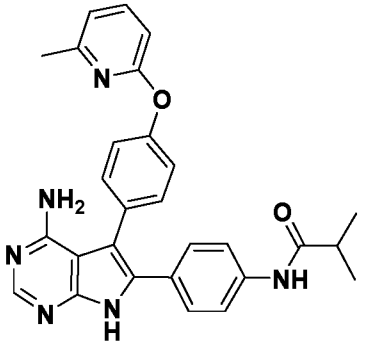
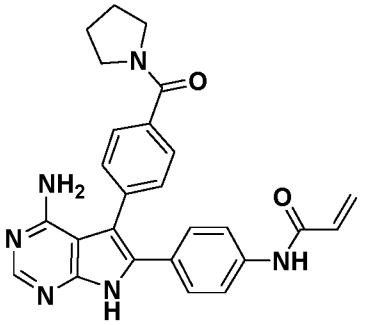
Paso 3: Una solución/mezcla de 6-yodo-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi] fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200,00 mg, 0,44 mmol), N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propan-2-il]prop-2-enamida (165,1 mg, 0,52 mmol), K_3PO_4 (277,9 mg, 1,31 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (31,9 mg, 0,04 mmol) en DMF (4 ml) y H_2O (1 ml) se agitó durante 1 h a 90 grados C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column,, 5um.19*150mm; Fase Móvil A: Agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 25 B a 43 B en 7 min; 220/254 nm; RT1: 6,25; RT2: ; Volumen de Inyección: ml; Número de Corridas: ;). La liofilización dio como resultado N-(2-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-il)acrilamida (51 mg, 22,3%) como un sólido blanquecino amorfo.

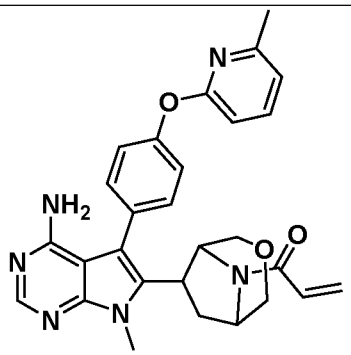
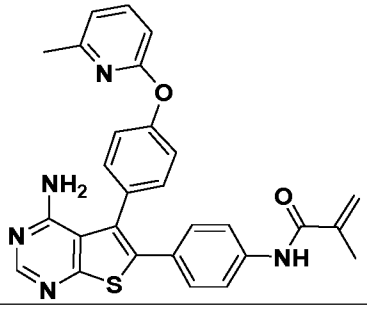
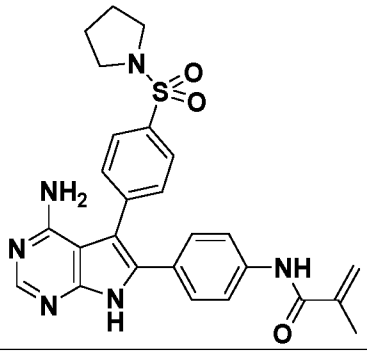
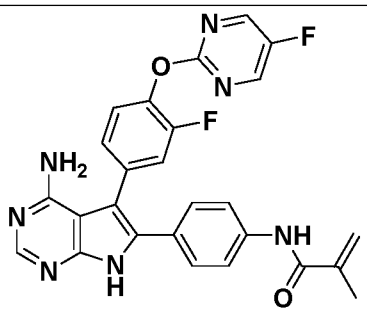
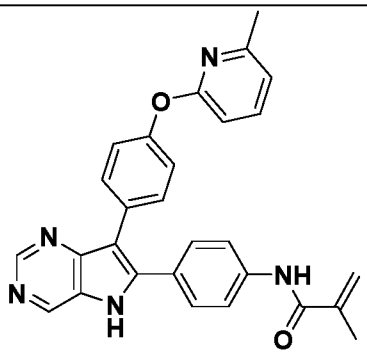
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 13 se indican en la tabla 12 a continuación.

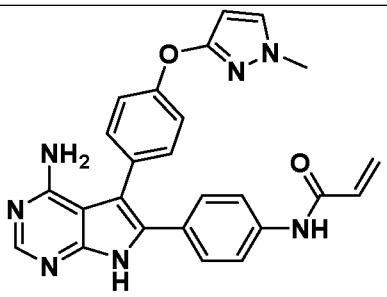
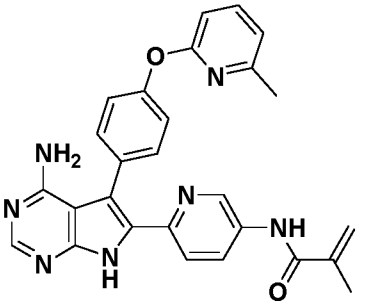
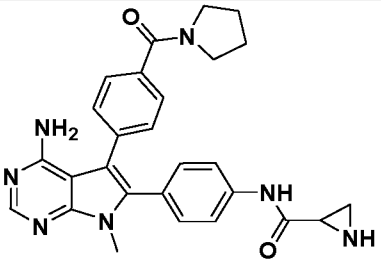
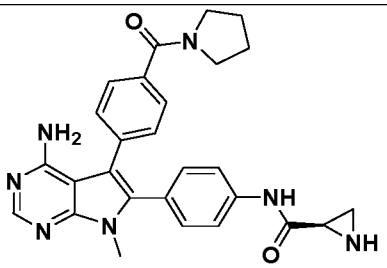
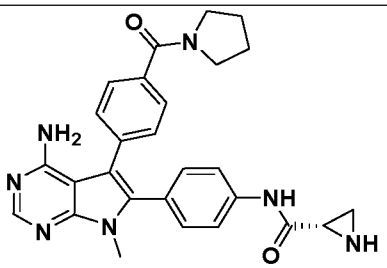
Tabla 12. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

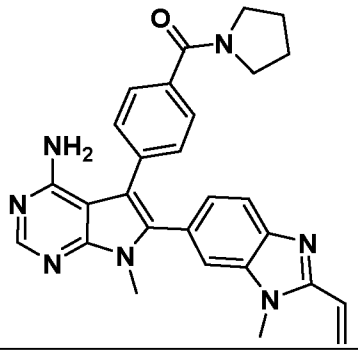
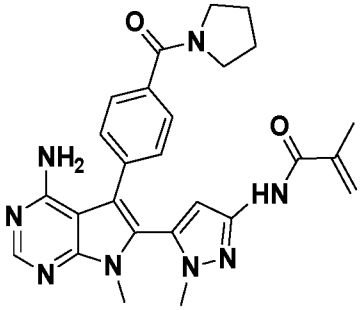
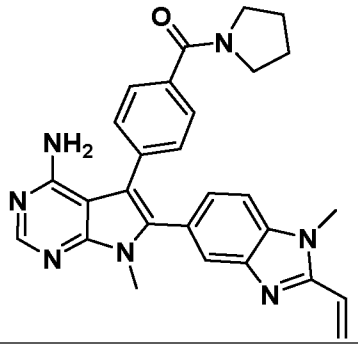
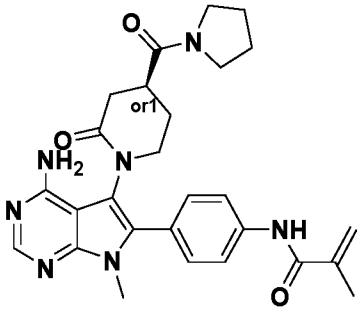
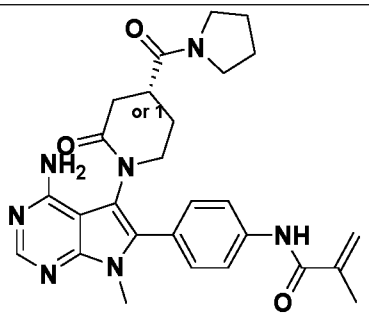
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
7-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,4-dihidropirido[1,2-a]pirimidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,41 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).	508,00
1-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-metil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (td, *J* = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,0, 6,2 Hz, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 6,86 – 6,73 (m, 1H), 6,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (dt, *J* = 34,3, 19,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,93 – 4,61 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,14 – 3,73 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,25 – 2,64 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,96 (dd, *J* = 67,9, 16,5 Hz, 1H), 1,31 – 0,80 (m, 3H).	511,40

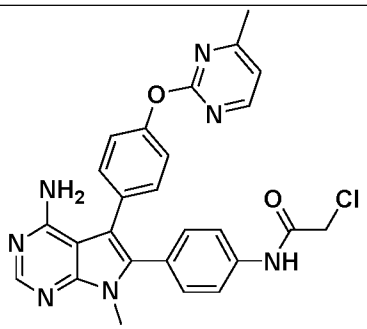
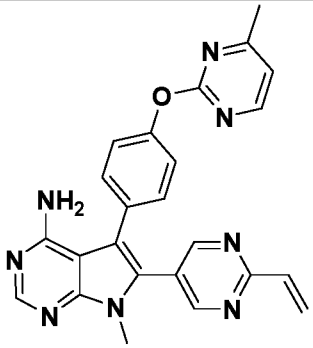
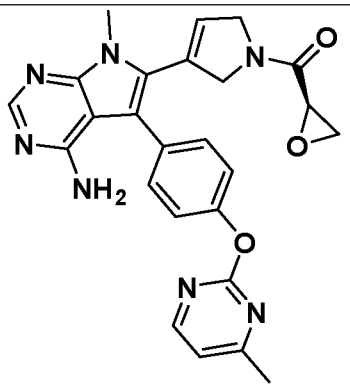
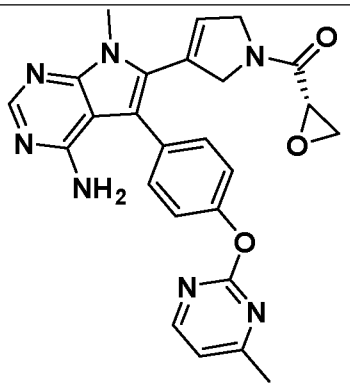
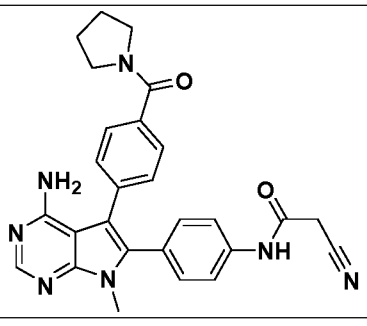
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,67 (td, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 6,68 (dd, *J* = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,42 – 6,10 (m, 3H), 6,02（s, 1H）, 5,68 (ddd, *J* = 16,3, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (p, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (p, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,30 (d, *J* = 11,6 Hz, 3H).	483,20
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,52 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	477,30
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)furo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 5,2 Hz, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).	478,30
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ12,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 15,1, 8,2 Hz, 4H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 5,9 Hz, 4H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,24 – 5,44 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	477,35
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,48 (dt, *J* = 11,2, 6,4 Hz, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,87 (dq, *J* = 13,0, 6,8 Hz, 4H).	467,30

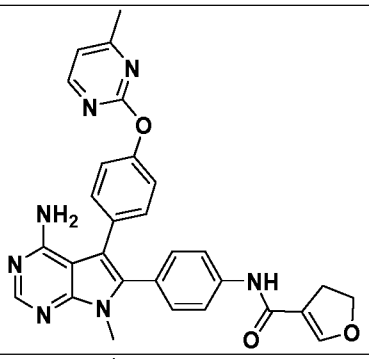
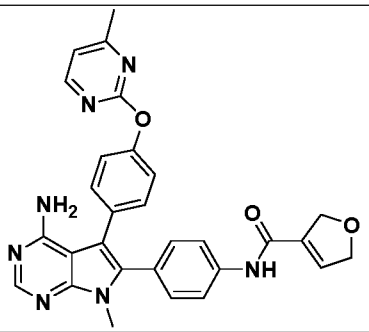
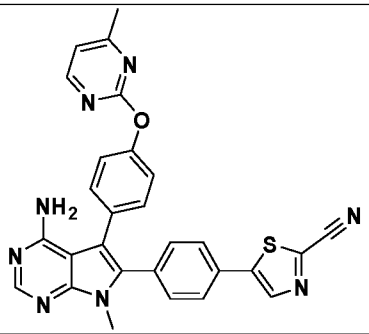
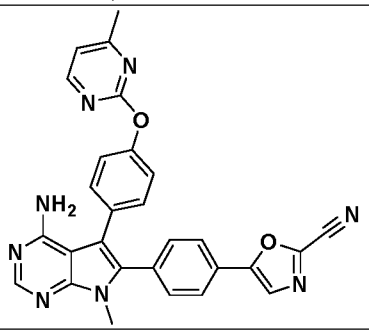
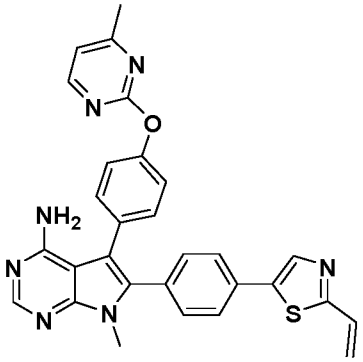
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(3-etoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,53 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,27 – 1,07 (m, 1H), 1,00 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	521,25
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)but-2-inamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,07 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,21 – 7,06 (m, 2H), 7,02 – 6,88 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (s, 2H).	505,25
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz,2H), 2,38 (s, 3H).	463,40
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)isobutiramida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,79 – 2,57 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).	479,45
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 4H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,0, 2,1 Hz, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 4H), 2,08 (s, 1H), 1,88 (dt, *J* = 12,6, 6,7 Hz, 4H).	453,30

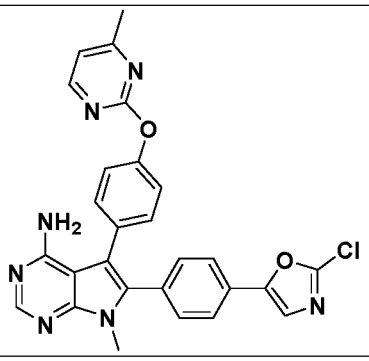
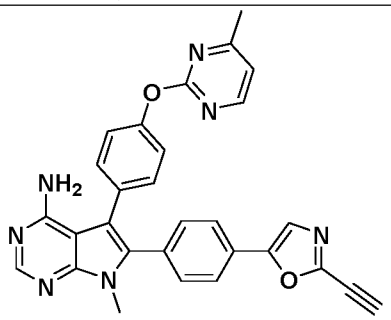
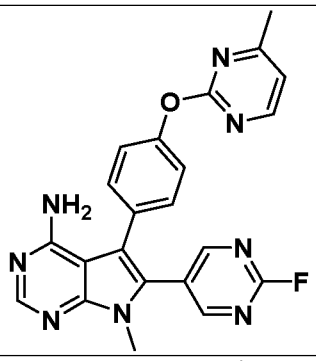
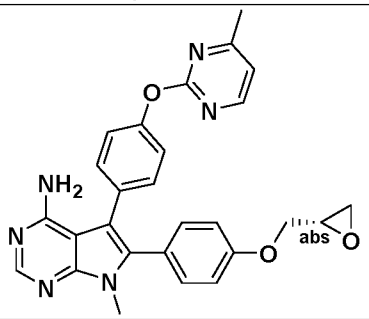
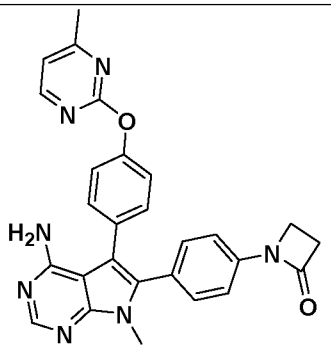
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(6-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,09 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 10,3, 8,2 Hz, 1H), 6,65 (ddd, *J* = 35,0, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,24 (ddd, *J* = 16,7, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 5,70 (td, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 16,1 Hz, 2H), 3,95 (dt, *J* = 24,1, 7,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 5H), 3,67 – 3,52 (m, 2H), 3,44 (dd, *J* = 10,8, 6,1 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,31 – 2,06 (m, 2H).	497,35
N-(4-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	494,30
N-(4-(4-amino-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 1,94 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,71 – 1,63 (m, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,32 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H).	503,2
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,24 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 3H), 5,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H).	500,35
N-(4-(7-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,24 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 4H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	462,3

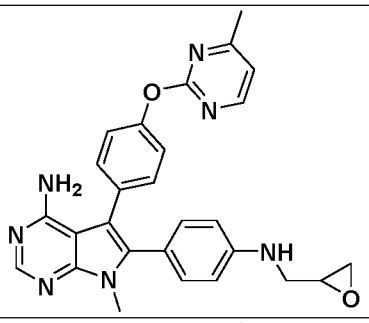
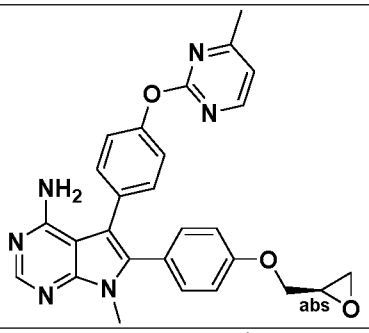
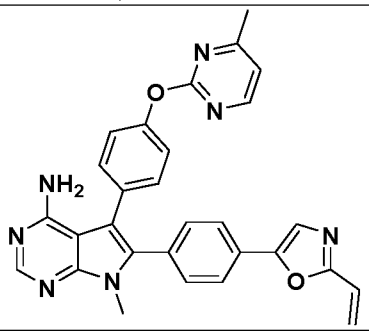
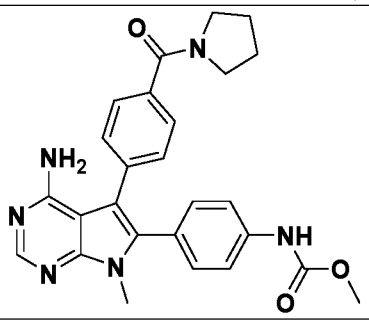
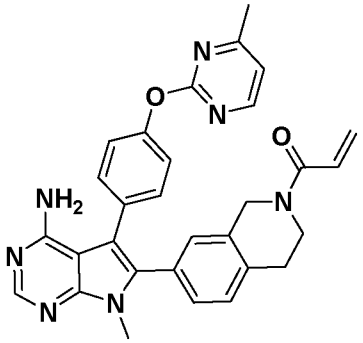
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-5-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,57 – 6,37 (m, 1H), 6,24 (m, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).	452
N-(6-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	478,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)aziridina-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 4,33 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 1,97 (dq, *J* = 25,9, 6,8 Hz, 4H).	482,20
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)aziridina-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 4,33 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 1,97 (dq, *J* = 25,9, 6,8 Hz, 4H).	482,20
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)aziridina-2-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 4,33 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 1,97 (dq, *J* = 25,9, 6,8 Hz, 4H).	482,20

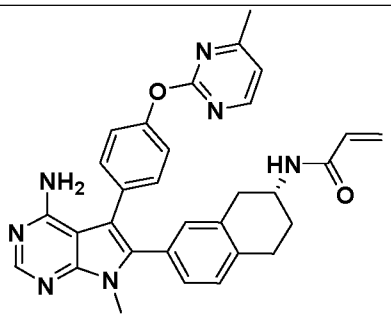
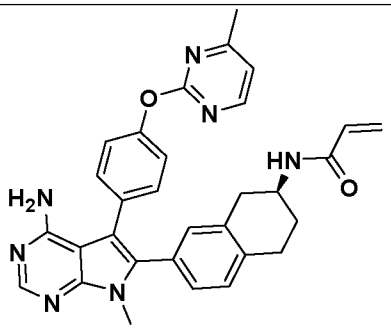
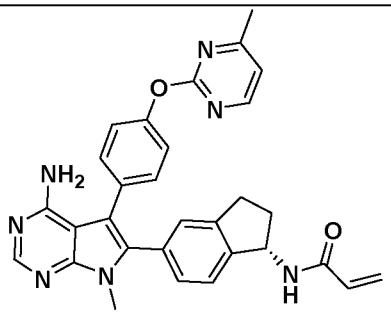
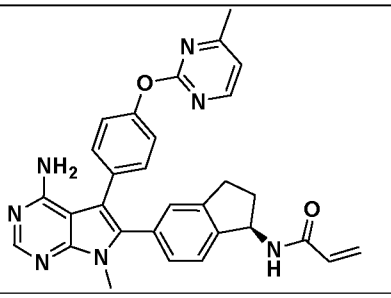
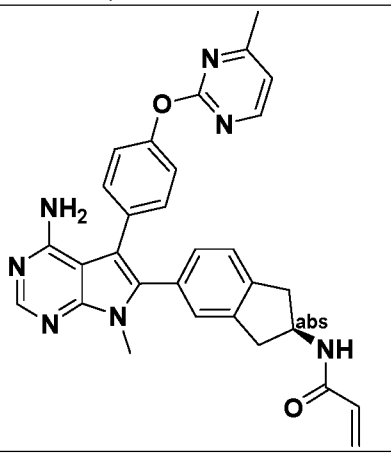
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(4-(4-amino-7-metil-6-(1-metil-2-vinil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 16,1, 10,0 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,41 (dt, J = 24,1, 6,5 Hz, 4H), 1,82 (dq, J = 19,1, 6,8 Hz, 4H).	478,25
(S)-N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (dp, J = 24,7, 6,7 Hz, 4H).	485,20
(4-(4-amino-7-metil-6-(1-metil-2-vinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 17,1, 11,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,72 (dd, J = 11,0, 2,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (dt, J = 18,5, 6,5 Hz, 4H), 1,81 (dq, J = 20,2, 6,8 Hz, 4H).	478,25
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-oxo-4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 5,83 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (dt, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 1,98 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 1,88 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,79 (p, J = 7,8, 7,1 Hz, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,24 (s, 1H).	502,25
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil-5-(2-oxo-4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,83 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (dt, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 2H), 1,98 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).	502,25

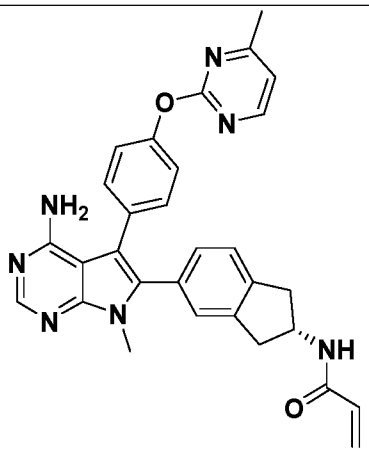
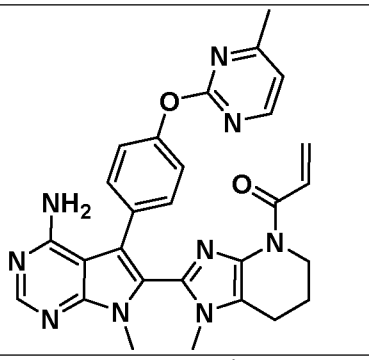
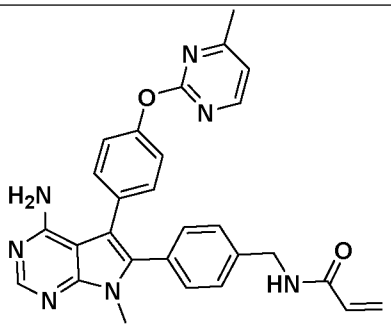
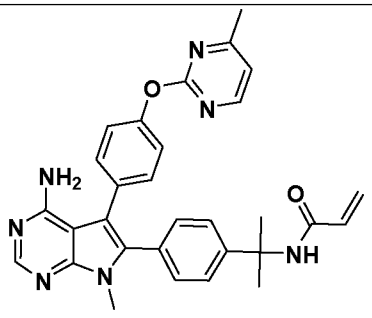
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-cloroacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 9,2 Hz, 4H), 7,24 – 7,06 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	500,30
7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-6-(2-vinilpirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (s, 2H), 8,44 – 8,36 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 2H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 17,4, 1,7 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).	437,25
(R)-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)(oxiran-2-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 5,1, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (dt, J = 23,2, 2,0 Hz, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 1H), 4,49 – 4,29 (m, 2H), 4,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 3,60 (ddd, J = 90,2, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 36,6, 6,4, 4,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 28,6, 6,4, 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 2,1 Hz, 3H).	470,20
(S)-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)(oxiran-2-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 5,1, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (dt, J = 23,2, 2,0 Hz, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 1H), 4,49 – 4,29 (m, 2H), 4,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 3,60 (ddd, J = 90,2, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 36,6, 6,4, 4,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 28,6, 6,4, 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 2,1 Hz, 3H).	470,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-cianoacetamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ10,42 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 4H), 6,00 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (dt, J = 19,1, 6,5 Hz, 4H), 1,84 (dq, J = 18,4, 6,8 Hz, 4H).	480,20

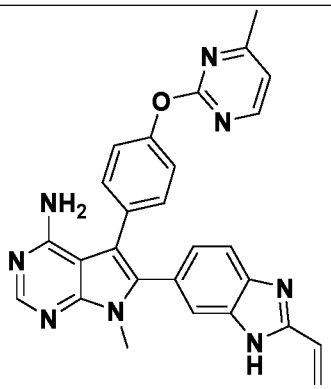
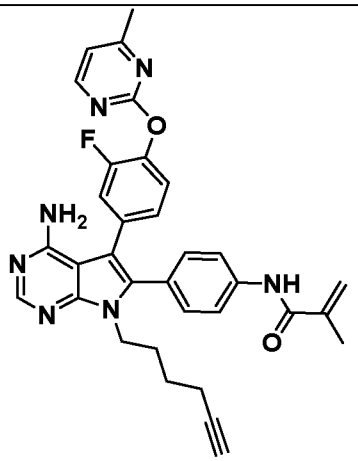
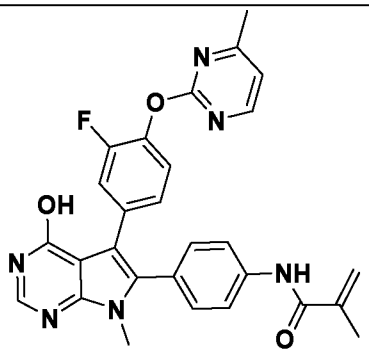
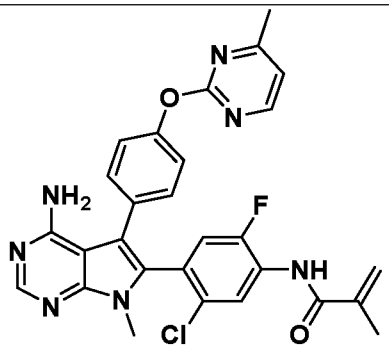
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4.5-dihidrofuran-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 4,52 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,06 – 2,75 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).	520,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2,5-dihidrofuran-3-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,77 (h, J = 2,9 Hz, 4H), 3,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	520,20
5-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)tiazol-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	517,20
5-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)oxazol-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	501,15
7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(4-(2-viniltiazol-5-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,42 – 8,36 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 6,09 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	518,25

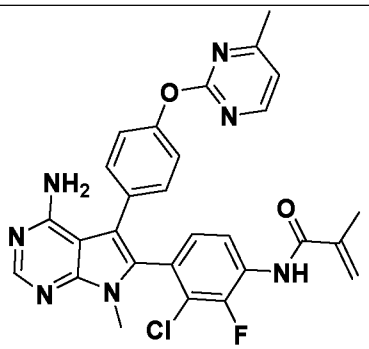
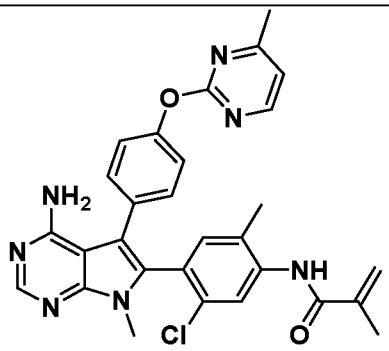
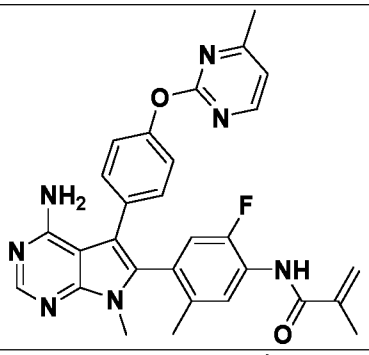
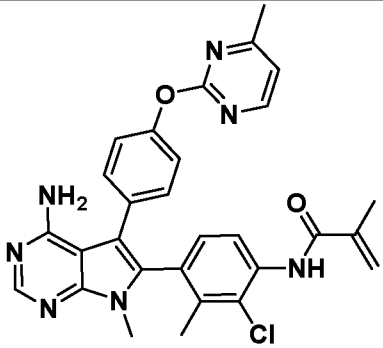
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(4-(2-clorooxazol-5-il)fenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,24 (s, 1H).	510,15
6-(4-(2-etiniloxazol-5-il)fenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6)8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	500,15
6-(2-fluoropirimidin-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	429,10
(S)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,09 (m, 3H), 7,07 – 6,92 (m, 2H), 5,82 (d, *J* = 52,7 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).	481,20
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)azetidin-2-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 5,84 (d, J = 60,6 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	478,15

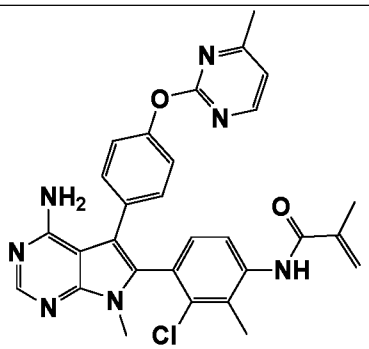
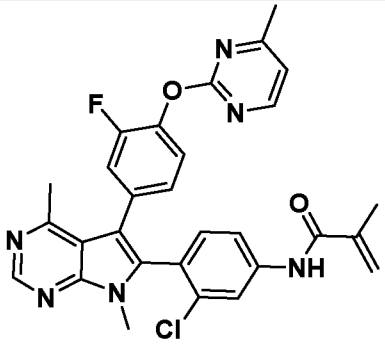
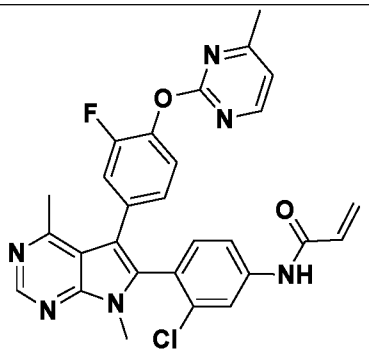
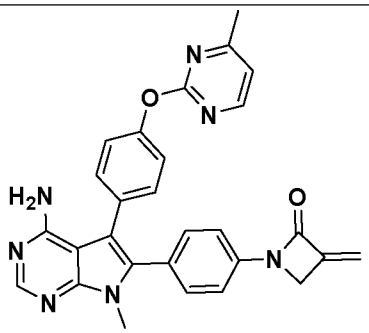
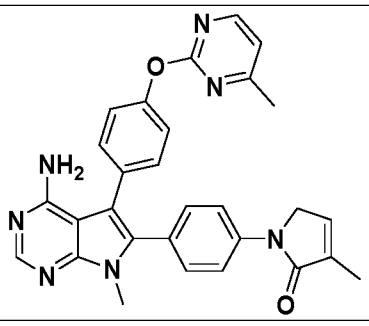
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(4-((oxiran-2-ilmetil)amino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz,1H), 8,17 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,09 (td, J = 7,6, 6,2, 3,5 Hz, 2H), 2,75 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 5,1, 2,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H),	480,15
(R)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,3, 6,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,85 (dd, *J* = 5,1, 4,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).	481,25
7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(4-(2-viniloxazol-5-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 3H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 6,70 (dd, *J* = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,6, 1,1 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,79 – 5,72 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	502,15
metil (4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)carbamato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 7,1 Hz, 4H), 7,32 – 7,18 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (dt, *J* = 16,5, 6,5 Hz, 4H), 1,83 (dq, *J* = 18,3, 6,7 Hz, 4H).	471,25
1-(7-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,09 (m, 6H), 6,89 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 41,4 Hz, 2H), 3,78 (dt, *J* = 24,4, 5,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,94 – 2,71 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).	518,20

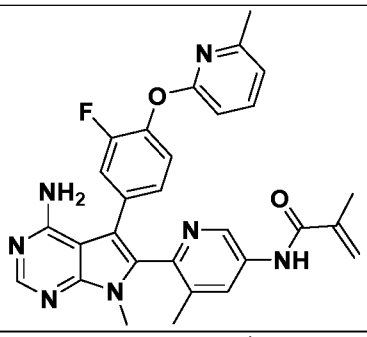
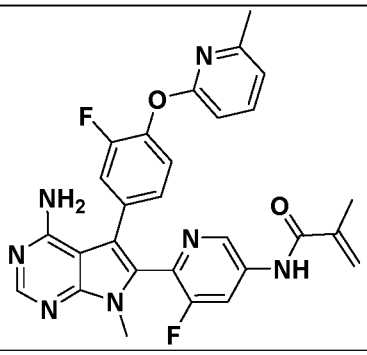
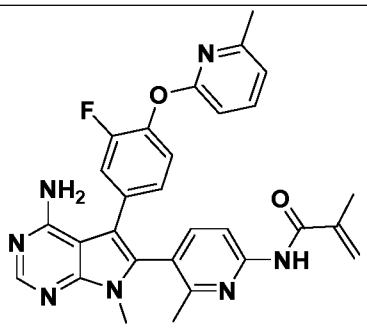
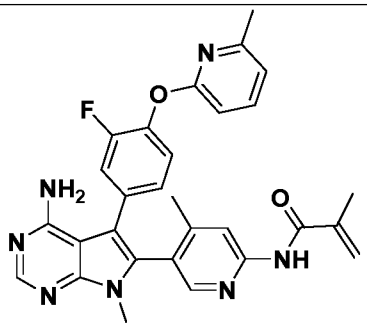
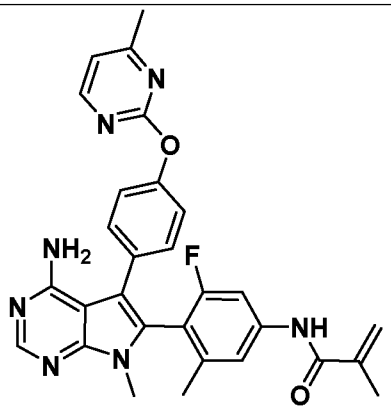
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(7-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1.2.3.4-tetrahidronaftalen-2-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,07 (m, 6H), 6,26 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,97 – 5,69 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,97 (dd, *J* = 16,6, 5,3 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,71 – 2,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,76 – 1,62 (m, 1H).	532,25
(S)-N-(7-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1.2.3.4-tetrahidronaftalen-2-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,08 (m, 6H), 6,33 – 6,23 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,97 (dd, *J* = 16,5, 5,3 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,84 – 2,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,67 (p, *J* = 9,8 Hz, 1H).	532,25
(S)-N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 7,25 – 7,14 (m, 5H), 6,32 – 6,12 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,63 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 5,39 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 16,2, 8,3 Hz, 1H), 2,45 (dt, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,82 (dq, J = 12,5, 8,7 Hz, 1H).	518,25
(R)-N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 5H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,72 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).	517,25
(R)-N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 – 8,41 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 4H), 6,26 – 6,06 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,58 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (ddd, J = 16,2, 12,9, 7,6 Hz, 2H), 2,81 (ddd, J = 16,8, 11,8, 5,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	518,20

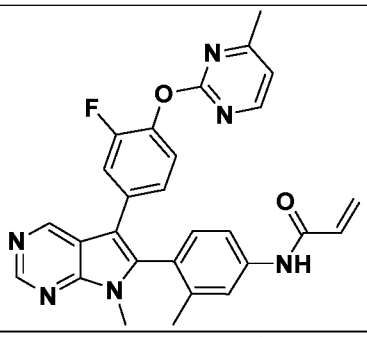
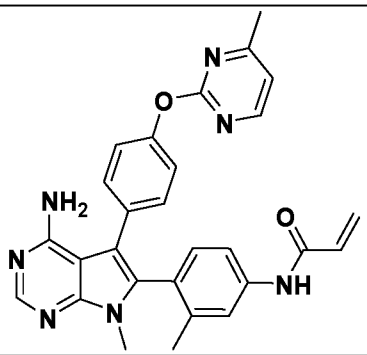
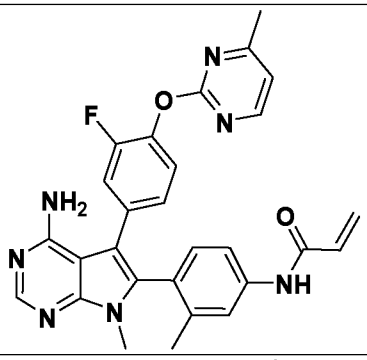
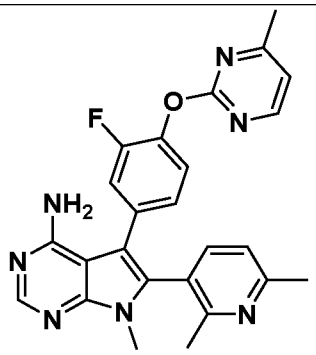
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 – 8,41 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 4H), 6,26 – 6,06 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,58 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (ddd, J = 16,2, 12,9, 7,6 Hz, 2H), 2,81 (ddd, J = 16,8, 11,8, 5,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	518,25
1-(2-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1.5.6.7-tetrahidro-4H-imidazo[4.5-b]piridin-4-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 28,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,77 – 5,69 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,94 (s, 2H).	522,25
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)bencil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17,1, 2,2 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	492,20
N-(2-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 6,14 – 5,86 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	491,35

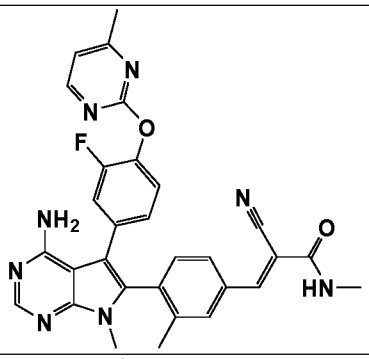
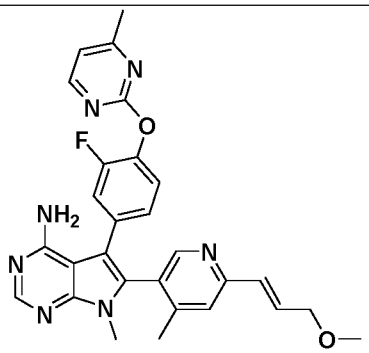
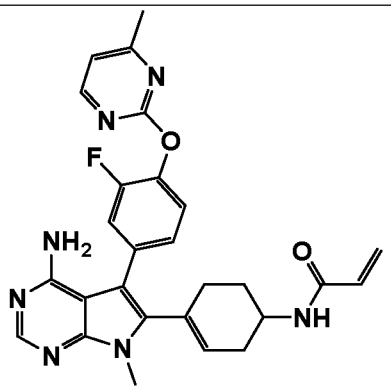
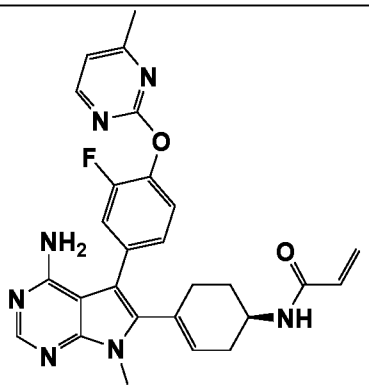
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(2-vinil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,04 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 17,8, 11,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	475,20
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-(hex-5-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,60 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,26 (q, J = 7,3 Hz, 2H).	576,25
N-(4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4-hidroxi-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 5,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	511,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-cloro-2-fluorofenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 9,78 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,23 -7,12 (m, 3H), 6,38-5,88(s,1H).5,88 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,95 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	544,15

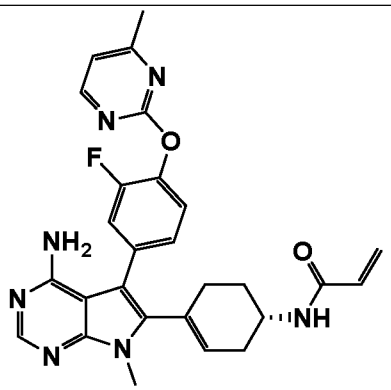
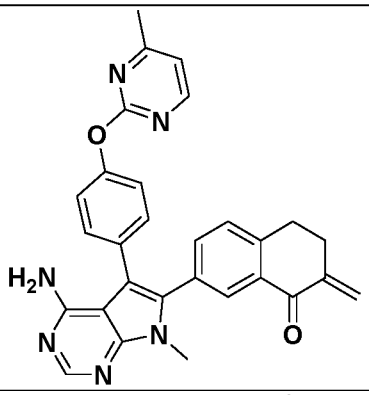
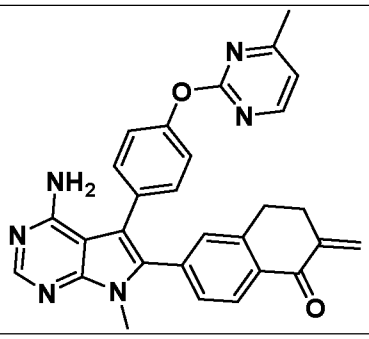
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-cloro-2-fluorofenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 5,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	544,30
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-cloro-2-metilfenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 9,28 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 5,95 (s, 2H), 5,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (t, J = 1,3 Hz, 3H).	540,15
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-fluoro-5-metilfenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6)9,88 (s, 1H), 8,57–8,39 (m, 2H), 7,85–7,59 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,31–7,25 (m, 2H), 7,24–7,19 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	524,35
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloro-3-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 5,56 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	540,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-cloro-2-metilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 4H), 7,20 – 7,11 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).	540,20
N-(3-cloro-4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,96 (d, J = 1,3 Hz, 3H).	543,20
N-(3-cloro-4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,51 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 16,1, 6,7 Hz, 2H), 6,43 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,41 (d, J = 8,9 Hz, 6H).	529,20
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenazetidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,69 (d, *J* = 30,0 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 3,28 (s, 0H), 2,75 (s, 0H), 2,68 (p, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,34 (p, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 1,85 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H).	490,15
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 4H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,03 (q, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,45 (p, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,94 (q, *J* = 1,9 Hz, 3H).	504,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(6-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metilpiridin-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,24 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H).	524,35
N-(6-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-fluoropiridin-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,89 – 8,84 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,68 – 5,63 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	528,35
N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-metilpiridin-2-il) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 – 8,00 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	524,21
N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-metilpiridin-2-il) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (t, J = 1,2 Hz, 3H).	524,21
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoro-5-metilfenil) metacrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 – 1,89 (m, 6H).	524,25

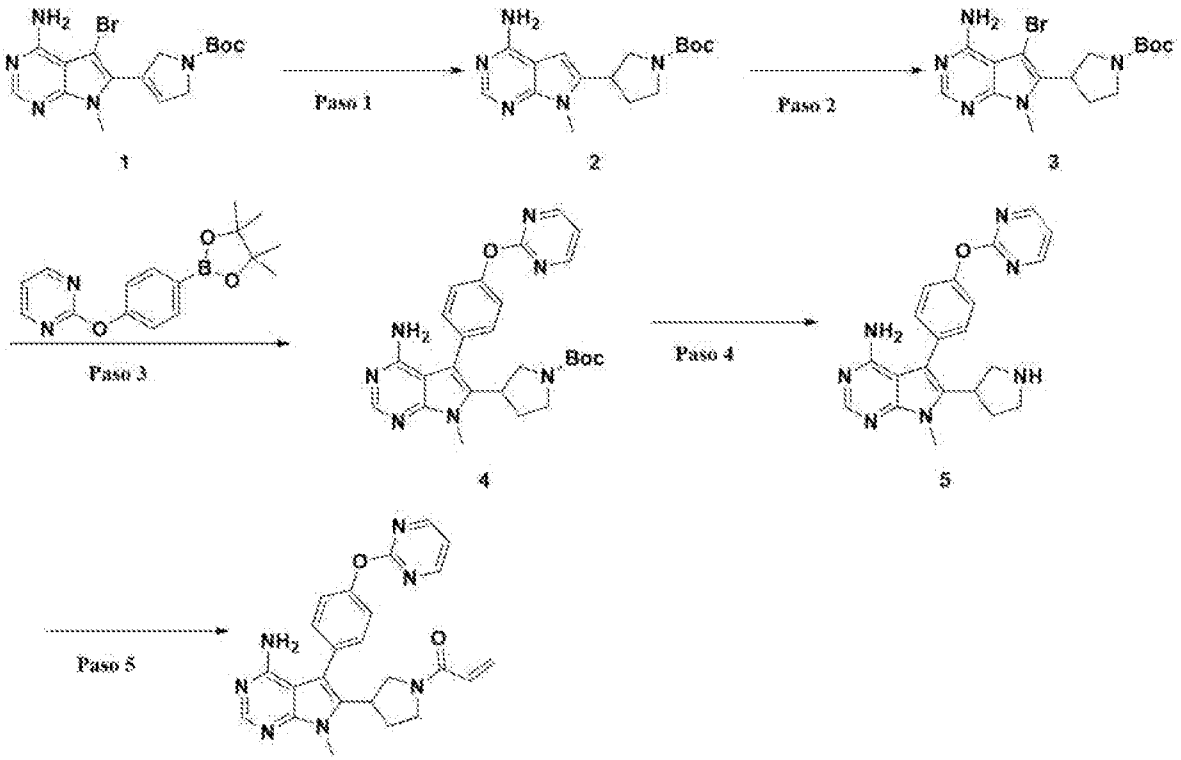
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 -7,15 (m, 3H), 6,47 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).	495,20
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 10,22 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,35 -7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 6,45 (dd, J = 17,9, 9,9 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,2 Hz, 1H).5,56 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,40 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 3,0 Hz, 3H).	492,20
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6)10,24 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,66 -7,57 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,6, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 6,08 -6,01 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	510,10
6-(2.6-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,11 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	456,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(2E)-3-[4-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil]-2-ciano-N-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 7,06 (ddd, *J* = 8,3, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).	549,25
(E)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(6-(3-metoxiprop-1-en-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 4,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,79 – 6,88 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,12 – 7,21 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H).	512,4
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 17,1, 2,3 Hz, 2H), 5,84 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,08 (d, *J* = 15,5 Hz, 2H), 1,78 (d, *J* = 25,3 Hz, 1H), 1,53 (dd, *J* = 11,5, 5,2 Hz, 1H).	500,10
(R)-N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 45,4 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 15,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,54 (dd, *J* = 11,3, 5,2 Hz, 1H).	500,25

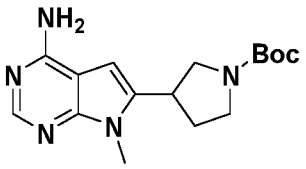
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohex-3-en-1-il)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 13,1, 6,7 Hz, 2H), 6,22 (dd, *J* = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 17,1, 2,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,83 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,54 (dd, *J* = 11,5, 5,2 Hz, 1H).	500,25
7-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilen-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 6,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).	489,30
6-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilen-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,35 -7,27 (m, 2H), 7,24- 7,13 (m, 3H), 6,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	489,35

Ejemplo 14

Esquema 12

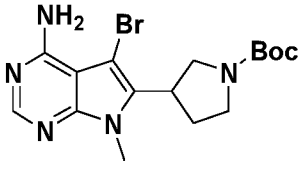


***terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carboxilato**



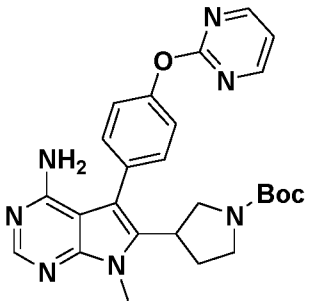
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil 3-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (1,2 g, 3,07 mmol), Pd-C (120 mg, 1,2 mol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con hidrógeno tres veces. Se agregó MeOH (20 ml), y la mezcla fue agitada durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con agua, y el filtrado fue concentrado al vacío lo cual dio como resultado *terc*-butil 3-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidina-1-carboxilato (0,9 g, 91,8%) como un sólido blanquecino.

***terc*-butil 3-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carboxilato**



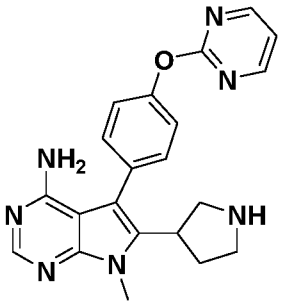
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidina-1-carboxilato (300 mg, 945 µmol), NBS (168 mg, 945 µmol), y una barra de agitación. Se agregó diclorometano (5 ml), y la solución fue agitada 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío lo cual dio como resultado *terc*-butil 3-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}- pirrolidina-1-carboxilato (230 mg, 61,4%) como un sólido amarillo claro.

***terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carboxilato**



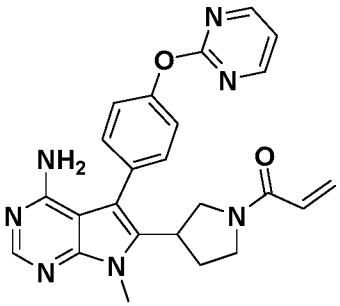
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil 3-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 504 µmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirimidina (165 mg, 554 µmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (32,8 mg, 50,4 µmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,51 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF/agua (2 ml), y la mezcla fue agitada 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g; eluyendo con diclorometano / metanol/ trietilamina al 0,1%; relación). La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 3-{4-amino-7-metil-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 40,7%) como un sólido marrón claro.

7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-6-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-{4-amino-7-metil-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 410 µmol), y una barra de agitación. Se agregó TFA/DCM (1/4 ml), y la solución fue agitada 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. Luego se disolvió en NaHCO3 saturado, se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Se filtró y evaporó para obtener 7-metil-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]-6-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 94,4%) como un sólido blanquecino.

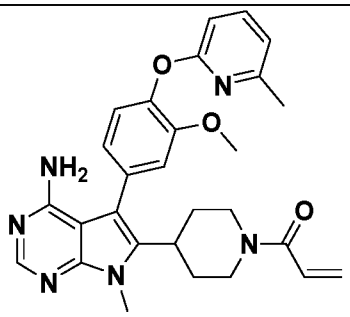
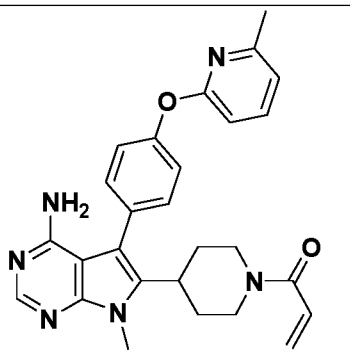
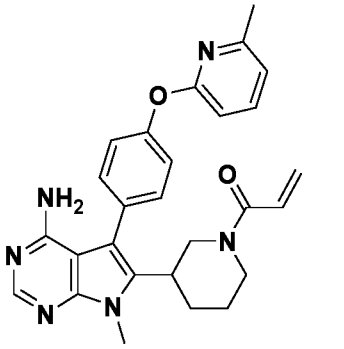
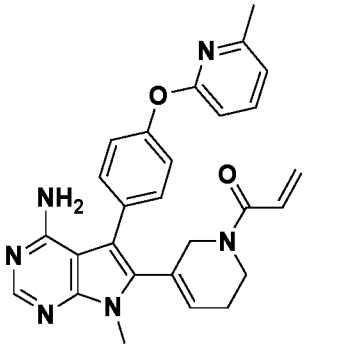
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

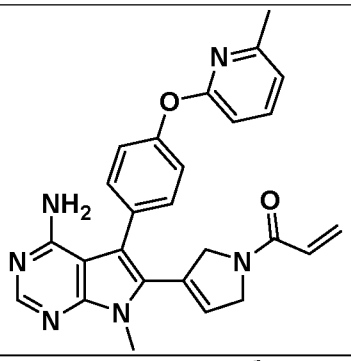
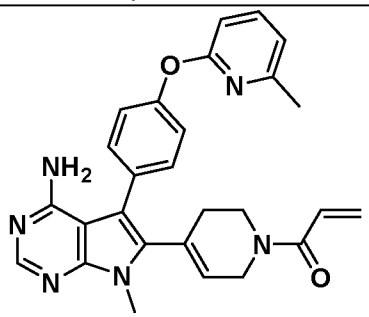
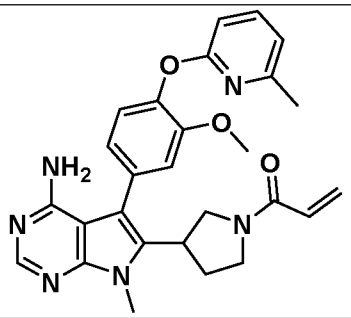
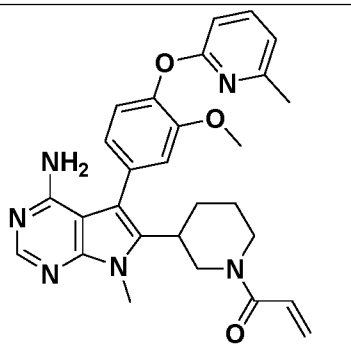
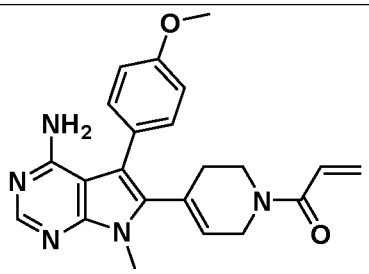


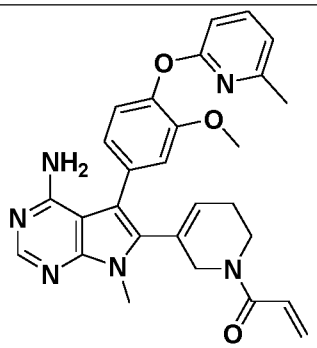
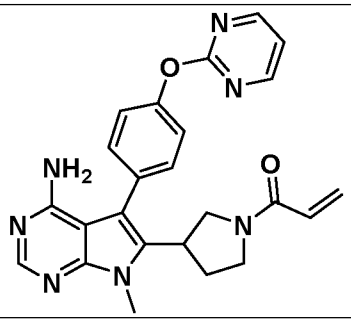
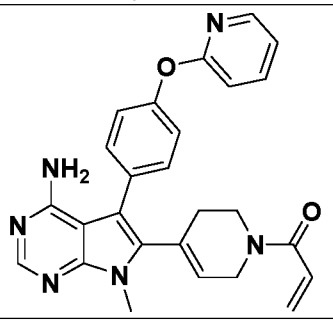
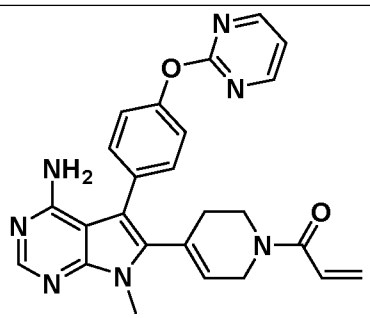
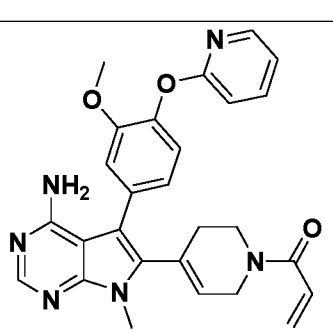
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 7-metil-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]-6-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 129 µmol), TEA (39,0 mg, 387 µmol), diclorometano (4 ml) y una barra de agitación. Se agregó prop-2-enoil cloruro (10,4 mg, 116 µmol) a -30 °C, y la solución fue agitada durante 30 minutos a -30 °C. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con DCM, y el filtrado fue concentrado al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado 1-(3-{4-amino-7-metil-5-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,92 mg, 11,6%l) como un sólido amorfo blanco.

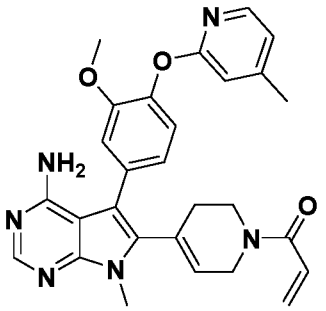
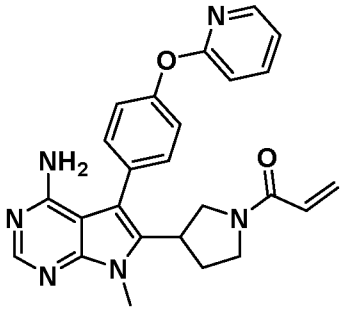
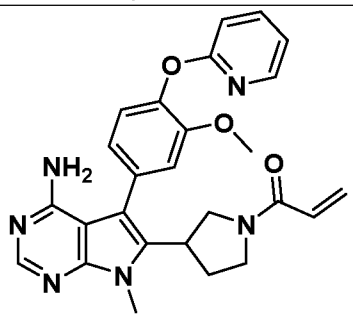
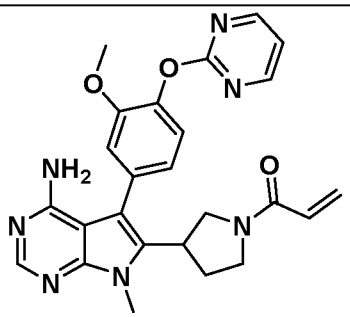
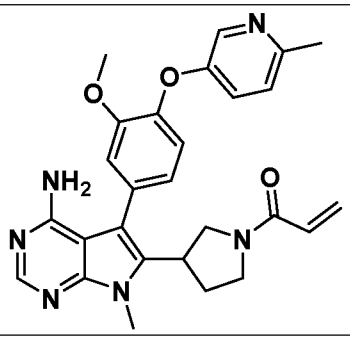
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 14 se indican en la tabla 13 a continuación.

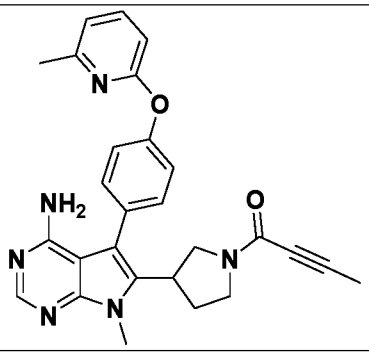
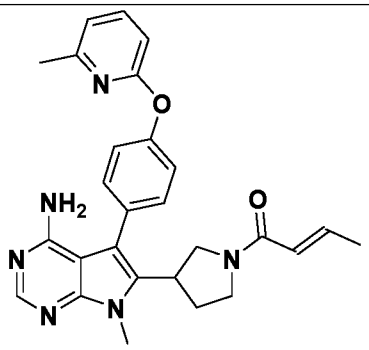
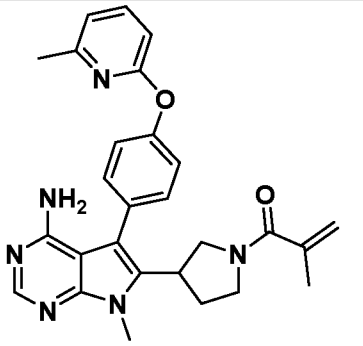
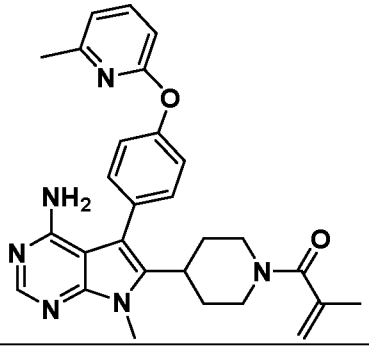
Tabla 13. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

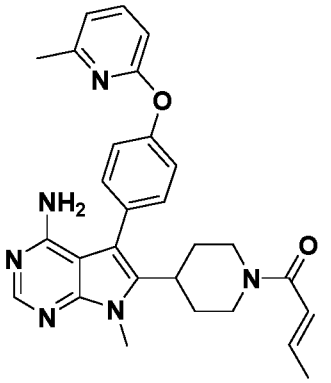
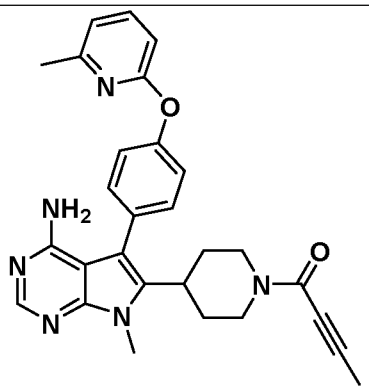
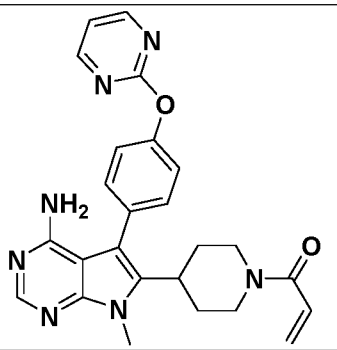
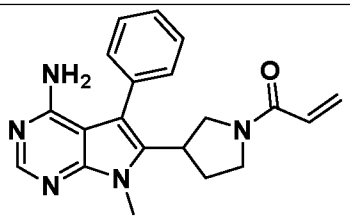
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-[4-(4-amino-5-{3-metoxi-4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,76 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 10,4, 2,5 Hz, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,57 (s, 2H).	498,587
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 4,87 – 4,83 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,75 (s, 2H).	469,25
1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,08 (t, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,51- 4,45 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,87 - 2,61 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,35 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,41 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H).	469,35
1-[5-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,34 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,67 - 6,56 (m, 1H), 6,33 - 6,20 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,75 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H) , 4,14 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,39 (s, 1H).	467,35

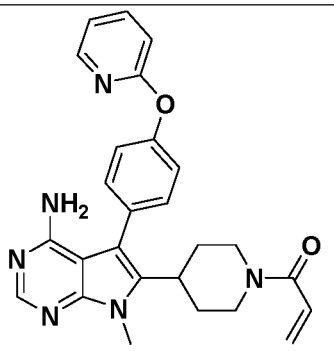
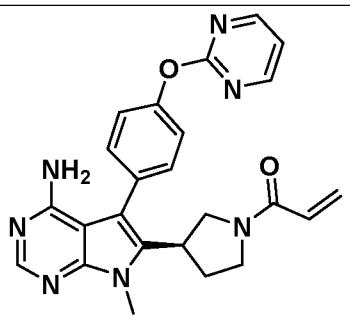
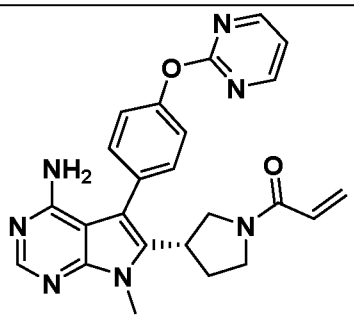
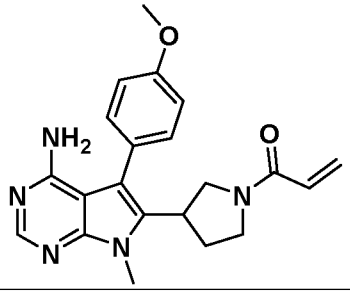
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,36 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 11,3, 8,3 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 11,3, 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 6,47- 6,37 (m, 1H), 6,24 - 6,11 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,79 - 5,64 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,88 (d, *J* = 10,2 Hz, 3H), 2,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 3H).	453,30
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 6,12 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,69 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,66 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 2H),	467,2
1-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 15,4, 7,5 Hz, 3H), 6,70 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 1H), 6,58 – 6,39 (m, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,9, 2,6 Hz, 1H), 5,69 – 5,57 (m, 1H), 3,97 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,73 – 3,63 (m, 4H), 3,55 (dq, *J* = 17,8, 9,8, 9,2 Hz, 2H), 2,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,21 – 1,89 (m, 2H).	485,15
1-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,71 (m, 2H), 6,09 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,47 (d, 1H), 4,19 – 4,09 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,17 – 2,98 (d, 2H), 2,72 – 2,43 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,94 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,41 (s, 1H).	499,2
1-(4-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 6,79 (ddd, J = 21,6, 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,13 (dt, J = 16,7, 3,6 Hz, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (m, 5H), 2,08 (s, 2H).	390,2

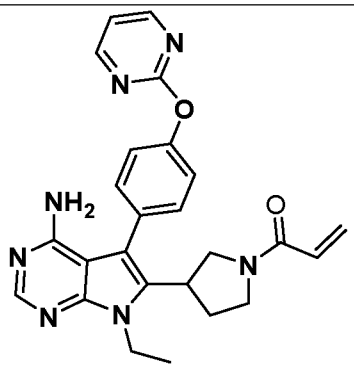
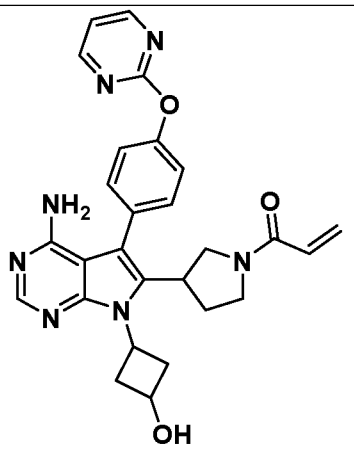
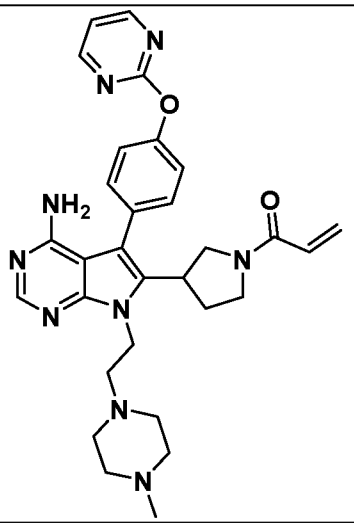
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(5-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,18 (s, 1H), 7,66 (dt, J = 11,8, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,20 –5,95 (m, J = 16,1 Hz, 3H), 5,75 –5,52 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 8H), 2,30 (d, J = 2,6 Hz, 5H).	497,3
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 6,51 (ddd, J = 34,2, 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,11 (ddd, J = 16,8, 5,6, 2,4 Hz, 1H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 3,95 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,77 – 3,45 (m, 1H), 2,27 – 1,97 (m, 2H).	442,25
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 – 8,10 (m, 2H), 7,92 – 7,82 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 – 7,10 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 25,5, 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,12 (dt, J = 16,4, 3,7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 24,1 Hz, 2H), 5,69 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,08 (m, 2H), 3,63 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 2,13 (s, 2H).	453,1
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (q, J = 4,0, 3,2 Hz, 3H), 6,80 (ddd, J = 26,5, 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,69 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 0H), 3,07 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H).	454,3
1-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20 – 8,06 (m, 2H), 7,88 – 7,75 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,0, 4,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,80 (ddd, J = 27,3, 16,6, 10,3 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 56,4, 20,5 Hz, 3H), 5,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 31,9 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 3,0 Hz, 8H), 2,18 (s, 2H).	483,35

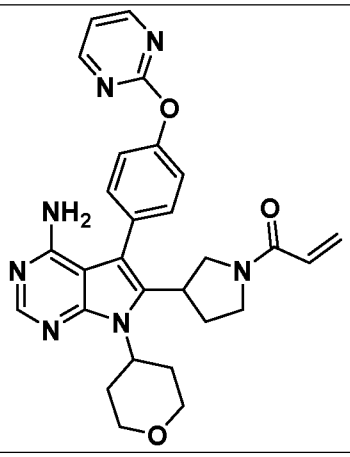
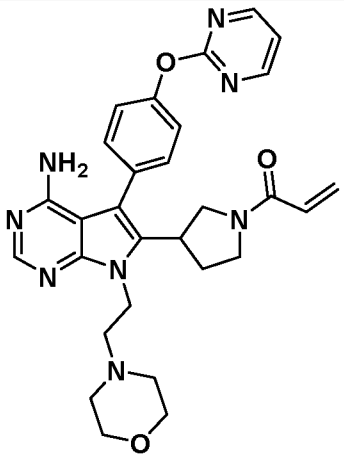
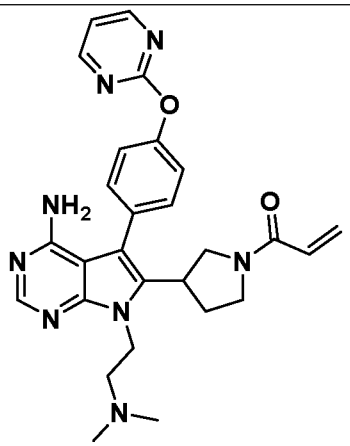
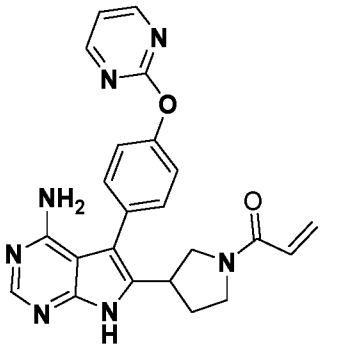
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((4-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 6,05 (dd, J = 56,6, 19,7 Hz, 3H), 5,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 33,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 2H).	497,4
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 – 8,14 (m, 2H), 7,90 (ddd, J = 9,0, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (ddd, J = 36,0, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 16,8, 2,7 Hz, 1H), 5,64 (td, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,03 – 3,66 (m, 5H), 3,64 – 3,23 (m, 5H), 2,35 – 1,94 (m, 2H).	441
1-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 2H), 7,82 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 5H), 6,64 – 6,37 (m, 1H), 6,11 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,99 – 3,75 (m, 5H), 3,69 (s, 4H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 2,37 – 1,96 (m, 2H).	471,20
1-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,82 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,69 (s, 4H), 3,63 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,35 – 1,95 (m, 2H).	472
1-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 – 6,38 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,76 – 5,54 (m, 2H), 3,92 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,08 (s, 2H).	485,35

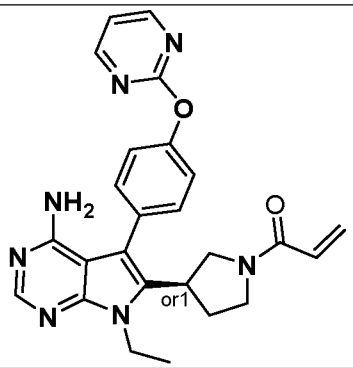
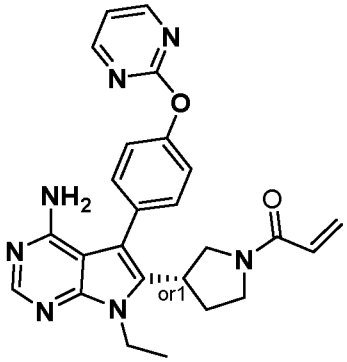
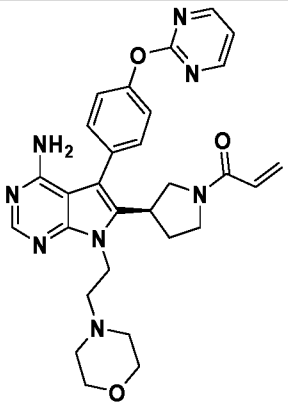
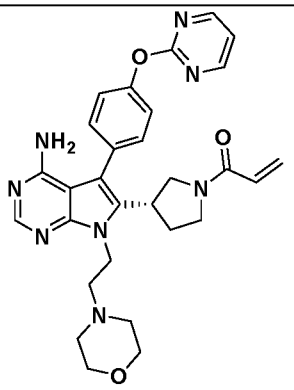
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,7, 2,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,1, 5,6 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,92 – 3,65 (m, 5H), 3,50 (dt, *J* = 18,9, 9,8 Hz, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 19,2 Hz, 4H).	467,25
(E)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,65 (ddt, J = 13,7, 10,7, 6,7 Hz, 1H), 6,17 (ddd, J = 31,7, 14,9, 1,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,79 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 3,63 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 2,36 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,26 – 1,91 (m, 2H), 1,80 (td, J = 6,9, 1,6 Hz, 3H).	469
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (s, 1H), 7,76 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,61(s, 1H), 5,22 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 52,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,99 (dt, J = 21,1, 10,0 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 14,3 Hz, 3H).	469,30
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,20 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,78 (s, 4H), 1,50 (d, J = 10,0 Hz, 2H).	483,35

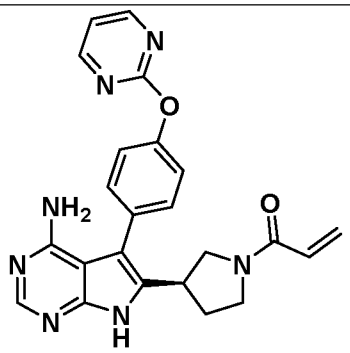
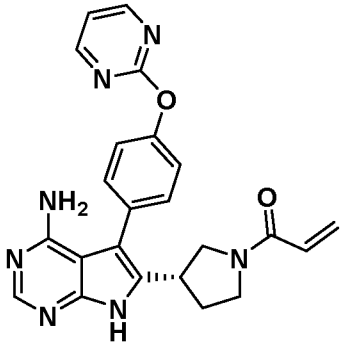
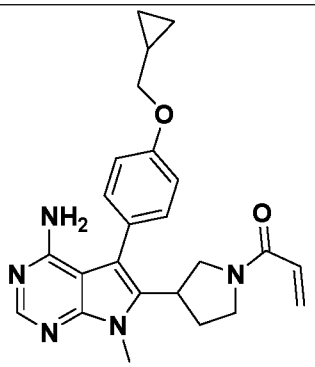
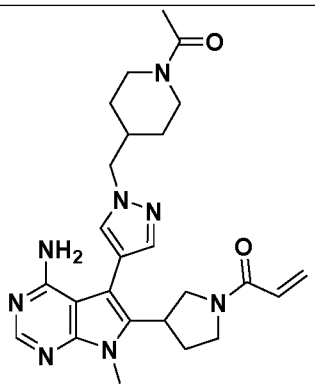
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(E)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 14,8, 1,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,09 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,16 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 5H), 1,52 (d, J = 16,1 Hz, 2H).	483,25
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 – 4,20 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 13,5, 10,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 2H), 1,50 (dtd, J = 37,5, 12,7, 4,2 Hz, 2H).	481,35
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 – 7,21 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,17 – 5,90 (m, 1H), 5,63 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,65 (d, J = 19,5 Hz, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,54 (s, 2H).	456
1-(3-(4-amino-7-metil-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 5H), 6,46 (ddd, *J* = 40,1, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 16,8, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 12,9, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 3,66 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,31 – 1,71 (m, 2H).	348,15

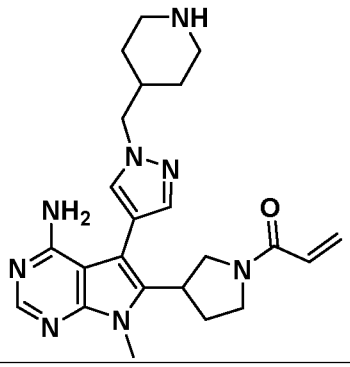
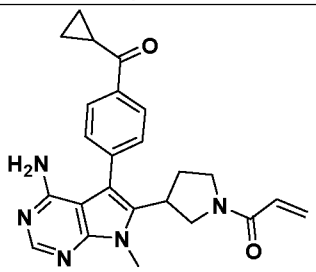
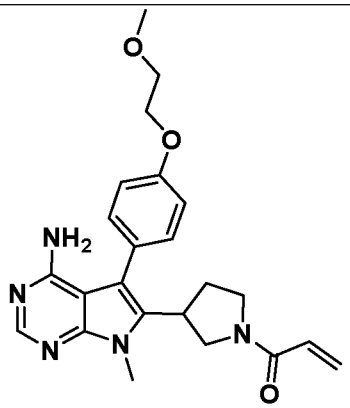
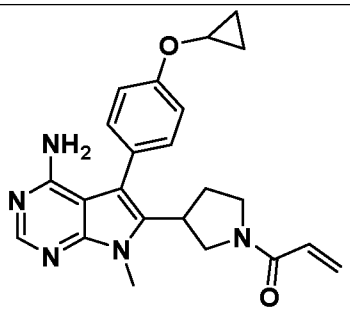
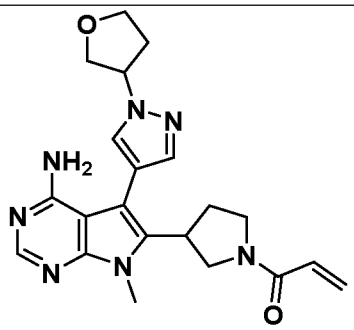
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (ddd, *J* = 4,9, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 7,07 (dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 2H), 4,48 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23 – 3,12 (m, 1H), 3,06 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H).	455,25
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 2,9 Hz, 3H), 6,51 (ddd, J = 34,7, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (ddd, J = 16,8, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (ddd, J = 12,4, 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 0H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,78 – 3,45 (m, 3H), 3,34 – 3,24 (m, 0H), 2,22 (tt, J = 10,7, 5,9 Hz, 0H), 2,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,04 (dt, J = 21,0, 11,0 Hz, 0H), 1,24 (s, 1H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 0H), 0,89 (s, 1H).	442,25
(S)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 3H), 6,51 (ddd, J = 34,2, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (ddd, J = 16,8, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,64 (ddd, J = 12,4, 10,4, 2,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,78 – 3,61 (m, 1H), 3,54 (dtd, J = 24,3, 10,1, 9,6, 6,2 Hz, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 0H), 2,28 – 1,94 (m, 2H).	442,25
1-(3-(4-amino-5-(4-metoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,47 (ddd, *J* = 40,7, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, *J* = 16,8, 5,6, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 14,6, 10,3, 2,5 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,66 (q, *J* = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,35 – 1,70 (m, 2H).	378,15

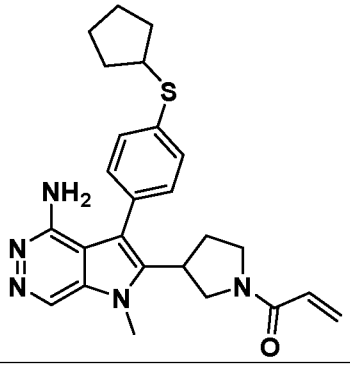
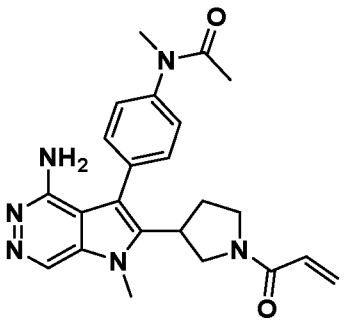
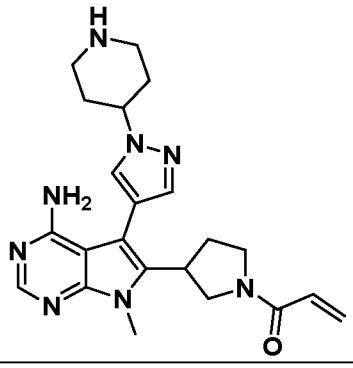
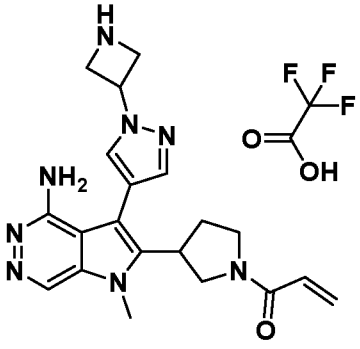
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-etil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 6,0, 3,6 Hz, 3H), 6,49 (ddd, J = 30,9, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (ddd, J = 16,8, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 5,64 (td, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,66 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,49 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,90 (m, 1H), 1,35 (td, J = 7,0, 3,7 Hz, 3H).	456,3
1-(3-(4-amino-7-(3-hidroxiciclobutil)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,63 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 8,9, 8,3 Hz, 4H), 7,14 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,60 – 6,15 (m, 2H), 5,88 – 5,54 (m, 1H), 4,72 – 4,46 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 4,11 – 3,88 (m, 1H), 3,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (tt, J = 19,8, 9,5 Hz, 3H), 3,37 – 2,99 (m, 2H), 2,20 (q, J = 10,3, 9,6 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 1H).	498
1-(3-(4-amino-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,62 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,31 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,12 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,43 – 6,33 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,8, 9,8 Hz, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,42 (dd, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 2H), 3,97 – 3,72 (m, 1H), 3,68 – 3,32 (m, 4H), 2,96 – 2,78 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 24,7 Hz, 8H), 2,41 (d, *J* = 27,9 Hz, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 1,28 (s, 1H).	554,30

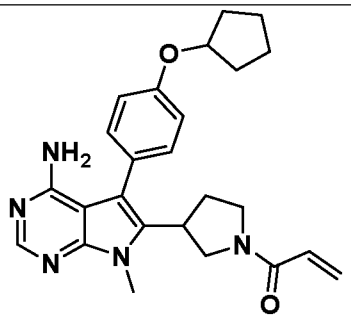
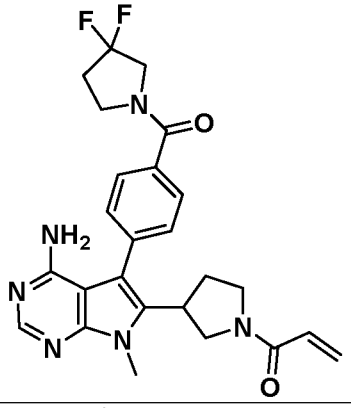
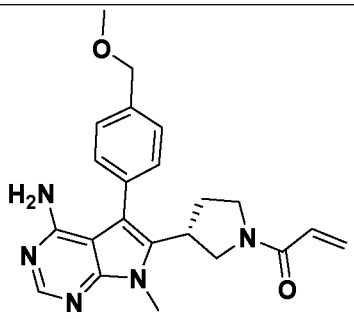
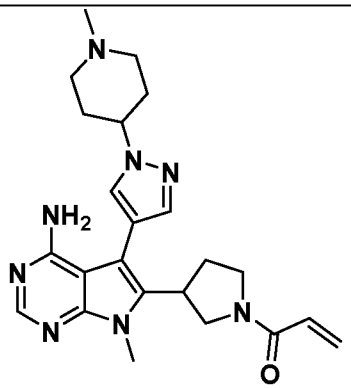
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (td, J = 6,1, 5,0, 2,0 Hz, 3H), 6,60 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,13 (ddd, J = 16,7, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd, J = 19,8, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,00 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 0H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 3,38 – 3,25 (m, 1H), 3,04 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,21 (dd, J = 12,7, 6,6 Hz, 0H), 1,93 (t, J = 10,5 Hz, 0H), 1,74 (d, J = 13,8 Hz, 2H).	512,4
1-(3-(4-amino-7-(2-morfolinoetil)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 6,48 (ddd, *J* = 30,4, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,16 – 6,05 (m, 1H), 5,88 – 5,31 (m, 2H), 4,35 (q, *J* = 5,9, 4,8 Hz, 2H), 4,13 – 3,84 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 23,6, 9,2 Hz, 2H), 3,64 – 3,44 (m, 6H), 3,34 (s, 2H), 2,72 – 2,50 (m, 4H), 2,40 – 1,47 (m, 2H).	541,45
1-(3-(4-amino-7-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,61 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,12 (td, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 6,47 – 6,36 (m, 1H), 6,36 – 6,19 (m, 1H), 5,68 (ddd, *J* = 15,8, 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,41 (dp, *J* = 21,2, 6,9 Hz, 2H), 4,15 – 3,73 (m, 2H), 3,57 (dtd, *J* = 39,7, 19,1, 17,7, 8,6 Hz, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (d, *J* = 10,1 Hz, 6H), 2,31 – 1,98 (m, 2H).	499,25
1-(3-(4-amino-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 3,5 Hz, 2H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 6,59 (ddd, *J* = 16,8, 10,3, 2,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 10,7, 8,7, 2,5 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,78 – 3,50 (m, 2H), 3,42 (dd, *J* = 10,7, 6,2 Hz, 1H), 2,42 – 2,03 (m, 2H).	428,25

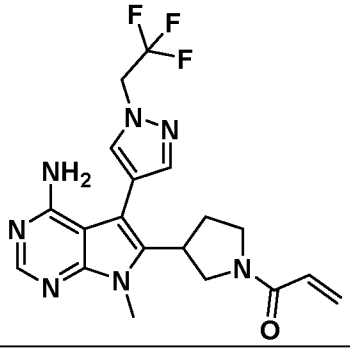
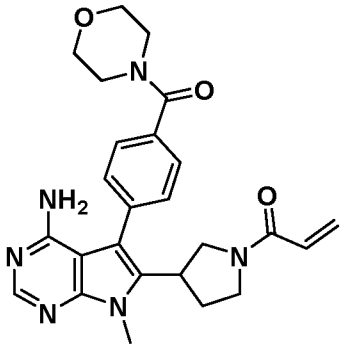
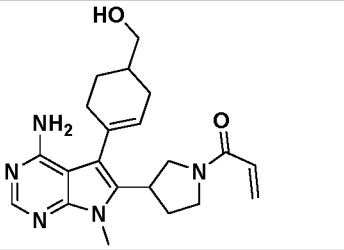
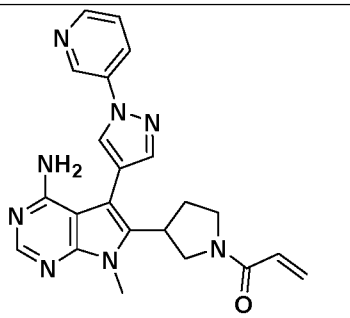
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
rel-(R)-1-(3-(4-amino-7-etil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 6,3, 3,9 Hz, 3H), 6,49 (ddd, J = 31,1, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (ddd, J = 16,9, 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (td, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 8,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,49 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,18 (ddt, J = 26,2, 14,2, 7,0 Hz, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,35 (td, J = 7,2, 3,8 Hz, 3H).	456,3
rel-(S)-1-(3-(4-amino-7-etil-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (td, J = 5,7, 4,9, 2,0 Hz, 3H), 6,49 (ddd, J = 31,5, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (ddd, J = 16,8, 5,9, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (td, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 19,2, 9,5 Hz, 1H), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 2,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,96 (q, J = 10,4 Hz, 1H), 1,35 (td, J = 7,1, 3,5 Hz, 3H).	456,3
(R)-1-(3-(4-amino-7-(2-morfolinoetil)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (dq, *J* = 7,0, 2,5, 1,9 Hz, 3H), 6,48 (ddd, *J* = 31,7, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (ddd, *J* = 16,8, 5,5, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (ddd, *J* = 10,3, 6,4, 2,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02 – 3,83 (m, 1H), 3,82 – 3,62 (m, 2H), 3,60 – 3,45 (m, 6H), 3,32 (s, 1H), 2,71 – 2,66 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (ddt, *J* = 35,7, 12,7, 6,6 Hz, 1H), 1,99 (dq, *J* = 44,7, 10,4 Hz, 1H).	541,45
(S)-1-(3-(4-amino-7-(2-morfolinoetil)-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* = 6,1, 3,7 Hz, 3H), 6,48 (ddd, *J* = 31,6, 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,10 (ddd, *J* = 16,9, 5,6, 2,5 Hz, 1H), 5,64 (ddd, *J* = 10,0, 6,6, 2,4 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,03 – 3,84 (m, 1H), 3,83 – 3,63 (m, 2H), 3,60 – 3,45 (m, 6H), 3,30 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,68 (q, *J* = 6,0, 5,5 Hz, 2H), 2,56 – 2,43 (m, 3H), 2,33 – 2,11 (m, 1H), 1,99 (dq, *J* = 44,8, 10,6 Hz, 1H).	541,45

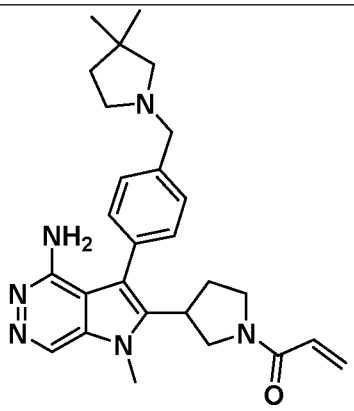
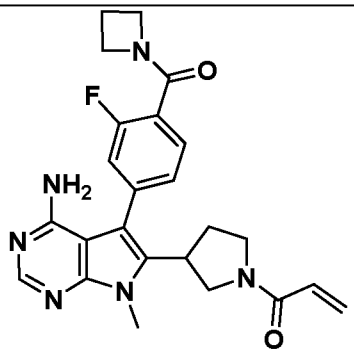
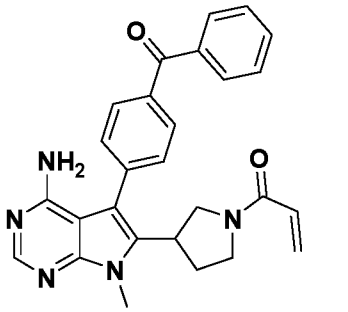
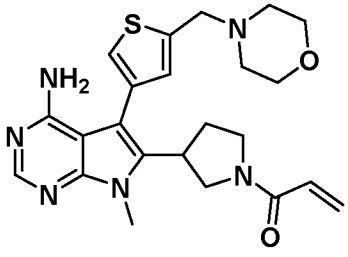
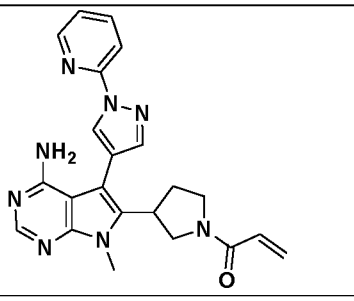
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-1-(3-(4-amino-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 2H), 7,39 – 7,19 (m, 3H), 6,59 (ddd, J = 16,8, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,97 – 5,53 (m, 2H), 4,14 – 3,39 (m, 5H), 2,44 – 1,99 (m, 2H).	428,15
(S)-1-(3-(4-amino-5-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 2H), 7,43 – 7,24 (m, 3H), 6,59 (ddd, J = 16,8, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (ddd, J = 10,7, 8,7, 2,5 Hz, 2H), 4,16 – 3,37 (m, 5H), 2,42 – 2,00 (m, 2H).	428,15
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,47 (ddd, J = 39,8, 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,8, 5,4, 2,5 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 15,4, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 17,8, 8,0 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 3,77 – 3,58 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 3,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 45,8, 9,7 Hz, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,64 – 0,55 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 2H).	418,20
1-(3-(5-(1-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,62 - 6,40 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,71 - 5,61 (m, 2H), 4,34 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 9,4 Hz, 0H), 3,76 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,53 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,95 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (t, J = 2,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,16 - 0,98 (m, 2H).	477,50

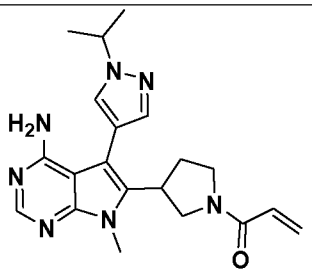
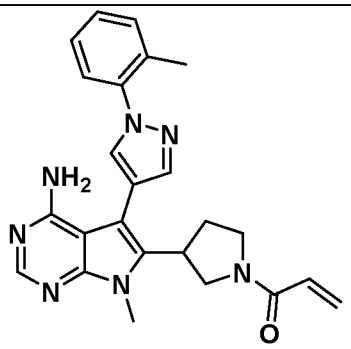
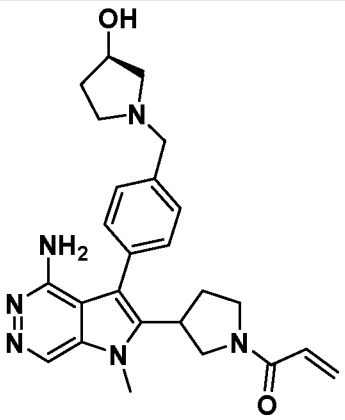
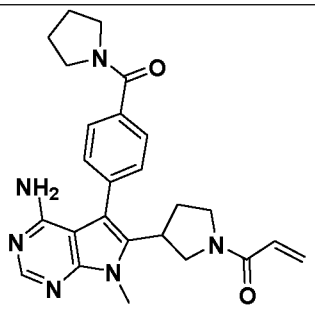
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,49 (q, J = 3,8 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 39,8, 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,8, 5,4, 2,5 Hz, 1H), 5,90 (bar, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,82 – 3,62 (m, 5H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,36 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,36 (s, 2H), 1,15 (s, 1H), 1,04 (d, J = 12,9 Hz, 1H).	435,20
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,17 - 8,10 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,46 (ddd, J = 38,7, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, J = 16,7, 6,1, 2,5 Hz, 1H), 5,61 (ddd, J = 20,0, 10,2, 2,5 Hz, 2H), 4,03 - 3,74 (m, 5H), 3,69 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,28 - 1,84 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,3 Hz, 4H).	416,20
1-(3-(4-amino-5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,51 –6,42 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,7, 5,3, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 14,2, 10,3, 2,5 Hz, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 4H), 3,77 –3,70 (d, J = 4,6 Hz, 5H), 3,70 – 3,58 (m, 3H), 3,57 – 3,41 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,00 (dt, J = 46,6, 9,6 Hz, 1H).	422,20
1-(3-(4-amino-5-(4-ciclopropoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,46 (ddd, J = 45,8, 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,8, 7,0, 2,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,51 (m, 2H), 3,89 (dt, J = 6,1, 2,6 Hz, 1H), 3,82 – 3,53 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,34 – 1,81 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,80 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,70 (d, J = 3,5 Hz, 2H).	404,20
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (ddd, J = 43,5, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 16,8, 2,6 Hz, 1H), 5,85 – 5,40 (bar, 2H), 5,64 (td, J = 10,8, 2,5 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 19,1, 10,3, 6,6 Hz, 3H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 – 3,62 (m, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 2H), 3,38 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,36 (dtd, J = 17,9, 9,2, 8,5, 3,1 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 1H).	408,20

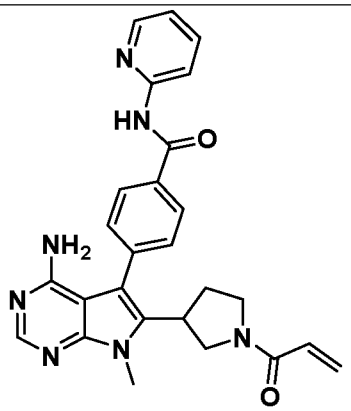
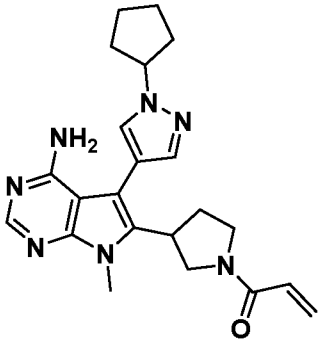
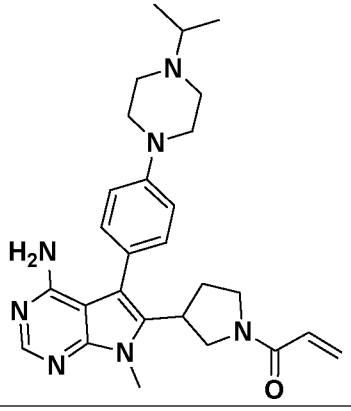
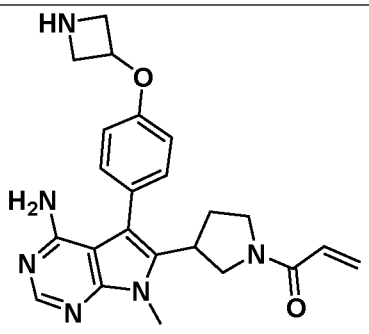
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-{4-amino-5-[4-(ciclopentilsulfanil)fenil]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,52-6,39 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,8, 6,4, 2,4 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J = 18,5, 10,3, 2,5 Hz, 3H), 3,90 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,81-3,73 (m, 5H), 3,66 (q, J = 10,1, 9,4 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,48-3,24 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 4H), 1,76-1,52 (m, 6H).	448,19
N-(4-{4-amino-7-metil-6-[1-(prop-2-enoil)pirrolidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N-metilacetamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,12 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J=6,4 Hz, 4H), 6,45 (ddd, J=49,5, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (dd, J=16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J=14,9, 10,3, 2,5 Hz, 3H), 4,17-3,40 (m, 7H), 3,22 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,85 (s, 2H).	419,25
1-(3-{4-amino-7-metil-5-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 -8,06 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,58 -7,46 (m, 1H), 6,65 -6,33 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H) , 5,83 - 5,49 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,87 (dt, *J* = 18,6, 8,5 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 5H), 3,64 (dt, *J* = 17,7, 9,1 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,38 - 2,06 (m, 3H), 1,97 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H).	421,25
1-(3-{4-amino-5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona; sal de ácido trifluoroacético		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 9,10-8,95 (s, 2H), 8,45-8,39 (m,1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,53-6,41 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd, J = 12,8, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,41 (td, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,41(m,4H), 3,86 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,58-3,33 (dt, J = 12,0, 7,7 Hz, 2H), 2,31-1,93 (m, 2H), 1,08 (s, 1H).	3293,25

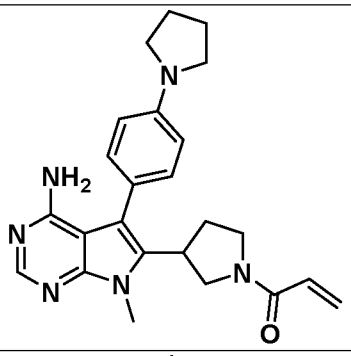
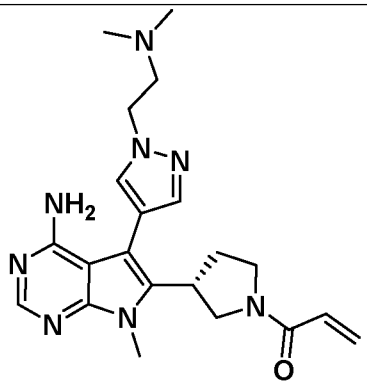
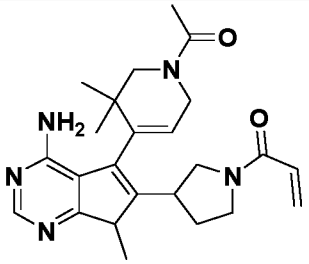
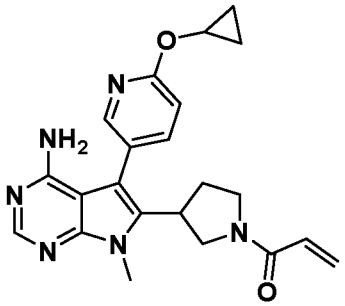
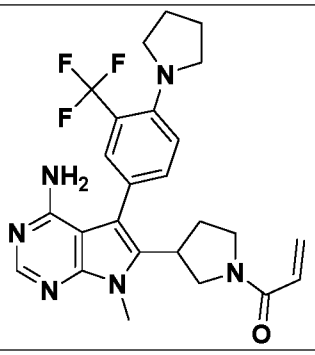
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,45 (ddd, J = 49,5, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, J = 16,8, 7,7, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J = 19,2, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,86 (q, J = 4,6, 3,2 Hz, 1H), 3,95 – 3,73 (m, 4H), 3,65 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 2,24 – 1,88 (m, 4H), 1,76 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 1,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H).	*432,35*
1-(3-(4-amino-5-(4-(3.3-difluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,53 (t, *J* = 13,7 Hz,1H), 6,25 – 6,16 (m, 1H), 5,70 (dd, *J* = 17,9, 10,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,02 – 3,91 (m, 6H), 3,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 1H).	481,35
(R)-1-(3-(4-amino-5-(4-(metoximetil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,39 (q, *J* = 7,8 Hz, 8H), 6,51 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 16,8, 5,7, 2,5 Hz, 2H), 5,62 (ddd, *J* = 15,9, 10,3, 2,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 4H), 3,92 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,36 – 3,25 (m, 9H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,20 (dt, *J* = 12,5, 6,7 Hz, 1H), 2,15 – 1,89 (m, 2H).	392,10
1-(3-{4-amino-7-metil-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,56 - 6,43 (ddd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,30 - 6,19 (m, 1H), 5,78 - 5,67 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 4H), 3,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,34 - 2,25 (m, 3H), 2,12 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H).	435,20

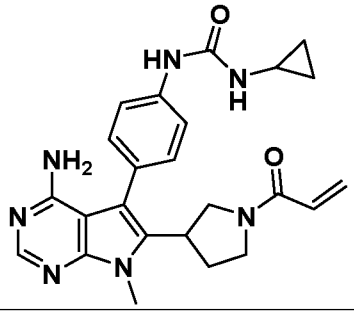
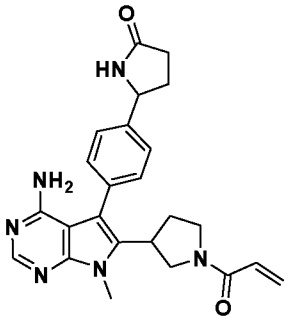
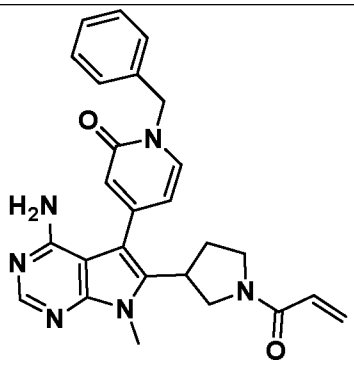
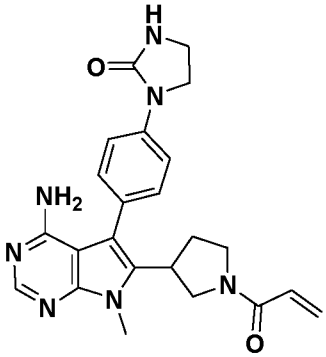
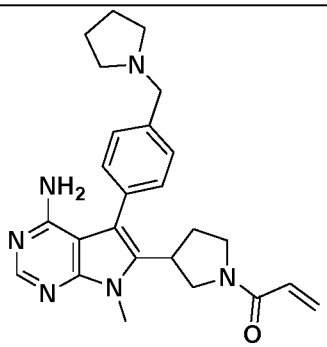
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-{4-amino-7-metil-5-[1-(2.2.2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,62- 6,36 (m, 1H), 6,12 (ddd, *J* = 16,7, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1), 0 (d, J = 44,9 Hz, 1H), 5,17 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 4H), 3,68 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,45 (m, 3H), 2,29 – 1,89 (m, 2H).	420,15
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,51– 6,42 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (ddd, *J* = 16,9, 7,1, 2,4 Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 3H), 3,91 (t, *J* = 9,2 Hz, 4H), 3,79 – 3,31 (d, *J* = 16,0 Hz, 11H), 3,27 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,10 (s, 1H).	461,20
1-(3-(4-amino-5-(4-(hidroximetil)ciclohex-1-en-1-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,06 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,01 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,52 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 5H), 3,36 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,40 (s, 1H).	382,40
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 9,15 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,54 (dt, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 6,48 (ddd, *J* = 29,2, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,01 (ddd, *J* = 16,7, 6,1, 2,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,56 (ddd, *J* = 16,3, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,88 - 3,63 (m, 5H), 3,52 (ddt, *J* = 29,1, 19,5, 8,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,12 (dt, *J* = 36,2, 10,9 Hz, 1H).	415,40

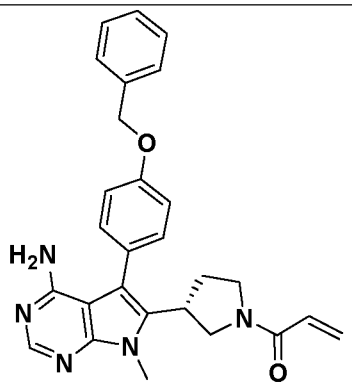
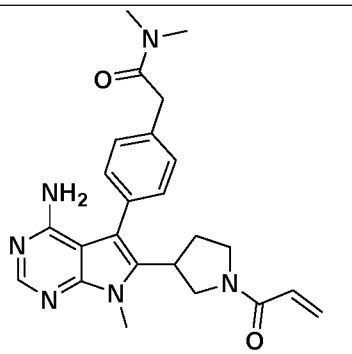
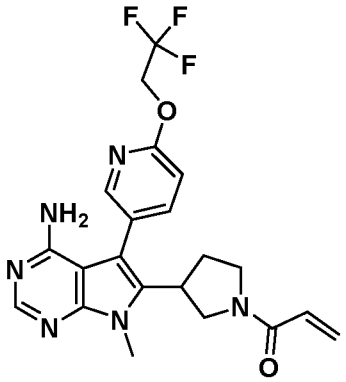
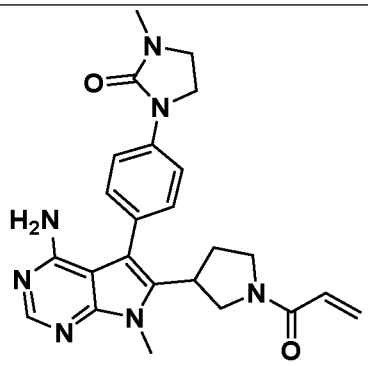
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-[3-(4-amino-5-{4-[(3.3-dimetilpirrolidin-1-il)metil]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 26,6, 8,1, 2,7 Hz, 4H), 6,51-6,37 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, J = 16,8, 6,5, 2,5 Hz, 1H), 5,64-5,58 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,69-3,62 (s, 3H), 3,58-3,21 (m, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,58 (td, J = 7,0, 3,2 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,21-1,88 (m, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,06 (d, J = 1,4 Hz, 5H).	459,25
1-(3-(4-amino-5-(4-(azetidina-1-carbonil)-3-fluorofenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 17,0, 10,0, 1,7 Hz, 2H), 6,49 (ddd, *J* = 29,8, 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,09 (dt, *J* = 16,8, 3,0 Hz, 1H), 5,64 (td, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 4H), 3,94 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,82 – 3,66 (m,5H), 3,62 – 3,47 (m, 1H), 2,27 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,07 (dd, *J* = 19,2, 9,6 Hz, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H).	449,25
1-(3-(4-amino-5-(4-benzoilfenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 12,3, 8,9, 6,7 Hz, 4H), 7,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 4H), 6,47 (ddd, *J* = 38,4, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (dt, *J* = 16,8, 2,8 Hz, 1H), 5,90 – 5,33 (bar, 1H), 5,61 (ddd, *J* = 16,5, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,00 – 3,68 (m, 6H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,37 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,18 – 1,97 (m, 1H).	452,15
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,48 (ddd, J = 50,3, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 2H), 5,80 – 5,50 (m, 2H), 3,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 3,71 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,51 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,41 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 2,32 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 1H).	*453,20*
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,65 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 5,5, 4,8, 2,9 Hz, 1H), 6,49 (td, *J* = 17,4, 10,2 Hz, 1H), 6,04 (dt, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,57 (ddd, *J* = 15,5, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 4,07 - 3,72 (m, 5H), 3,72 - 3,37 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 2H).	415,40

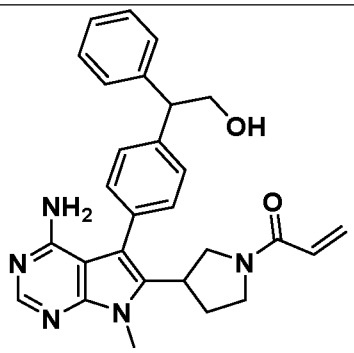
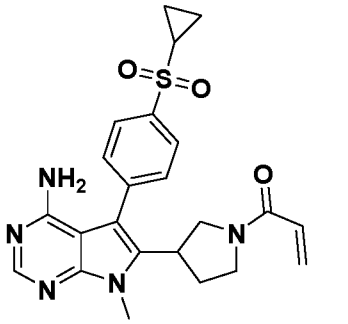
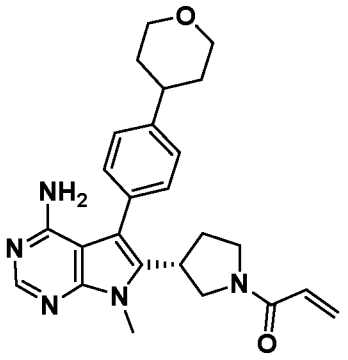
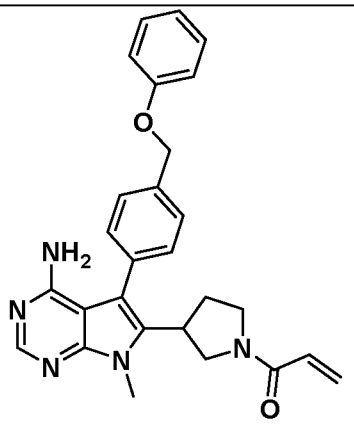
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 46,6, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (ddd, *J* = 16,8, 4,3, 2,5 Hz, 1H), 5,64 (ddd, *J* = 12,5, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,53 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 5H), 3,56 (tq, *J* = 17,0, 8,9 Hz, 2H), 3,37 (d, *J* = 10,8 Hz, 0H), 2,26 - 1,93 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	380,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(1-(o-tolil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,24 – 8,01 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,27 (m, 3H), 6,51 (ddd, J = 31,5, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (dt, J = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 10,3, 5,7, 2,5 Hz, 2H), 4,00 – 3,67 (m, 4H), 3,65 – 3,39 (m, 3H), 3,33 – 3,17 (m, 2H), 2,34 – 2,00 (m, 5H).	*428,35*
1-{3-[4-amino-5-(4-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]metil}fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,9 Hz, 4H), 6,38 (dd, J=16,8, 10,0 Hz, 1H), 6,08 (ddd, J=16,7, 7,3, 2,5 Hz, 1H), 5,68-5,56 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,90-3,42 (t, J=9,0 Hz, 9H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,56 (s, 1H).	447,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 3,3 Hz, 2H), 6,46 (ddd, *J* = 40,8, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (dt, *J* = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 14,8, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,60 - 3,47 (m, 2H), 3,48 (s, 5H), 3,45 (s, 0H), 2,21 (s, 1H), 2,08 (dd, *J* = 19,2, 9,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 4H).	445,25

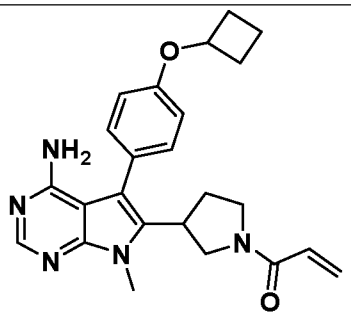
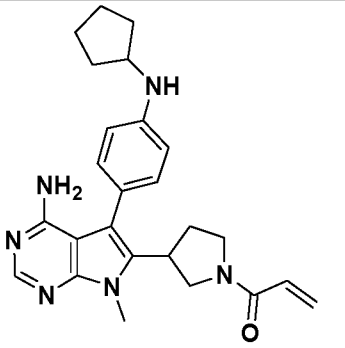
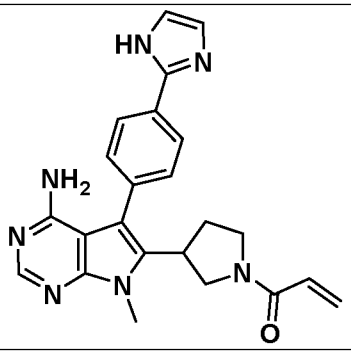
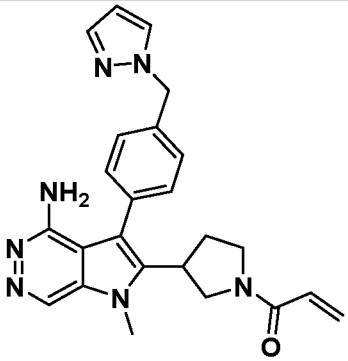
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-{4-amino-7-metil-6-[1-(prop-2-enoil)pirrolidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-(piridin-2-il)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 3H), 7,91 -7,82 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,22 -7,15 (m, 1H), 6,59 -6,40 (m, 1H), 6,15 -6,05 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 3,57 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,10 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H).	468,20
1-(3-(4-amino-5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 46,7, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (ddd, *J* = 16,8, 4,0, 2,5 Hz, 1H), 5,64 (ddd, *J* = 12,5, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,73 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,93 – 3,46 (m, 8H), 2,28 – 1,50 (m, 10H).	406,30
1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,36 - 6,23 (m, 1H), 6,23- 6,14 (m, 1H), 5,76- 5,61 (m, 1H), 3,84 (s, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,59- 3,39 (m, 2H), 3,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,80 (s, 5H), 2,34 - 1,97 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).	474,45
1-(3-(4-amino-5-(4-(azetidin-3-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 8,0, 5,5, 2,6 Hz, 1H), 4,99 (dt, *J* = 21,0, 6,5 Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,68 (dd, *J* = 9,6, 6,4 Hz, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 1H), 3,51 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,43 (q, *J* = 7,2 Hz,2H), 3,24 – 3,05 (m, 1H), 2,56 – 2,38 (m, 2H), 2,17 – 1,84 (m, 3H).	419,20

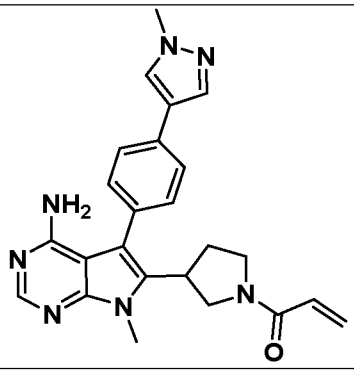
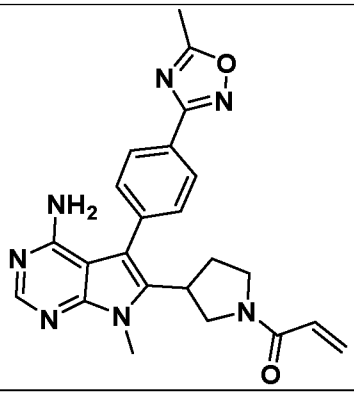
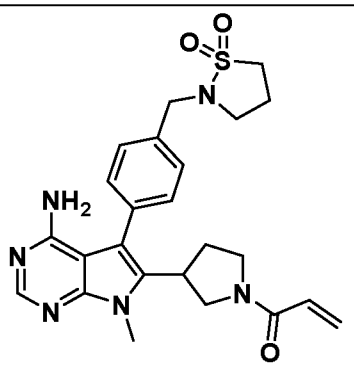
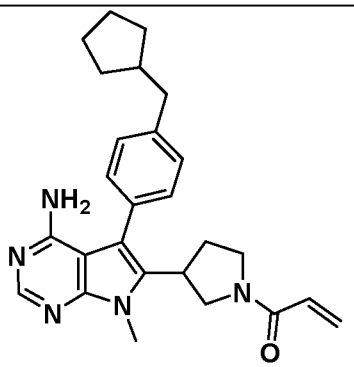
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-{4-amino-7-metil-5-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 2H), 6,52 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,36 – 6,10 (m, 1H), 5,66 (ddd, J = 37,9, 10,4, 2,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 5H), 3,82 – 3,62 (m, 2H), 3,66 -3,45 (dd, *J* = 12,3, 7,8 Hz, 4H), 3,36 (s, 1H), 2,28 (s, 2H), 2,07 (td, *J* = 7,5, 6,3, 4,2 Hz, 5H).	417,20
(R)-1-(3-(4-amino-5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (ddd, *J* = 35,3, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,12 (dt, *J* = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,65 (td, *J* = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 5H), 3,61 – 3,45 (m, 1H), 3,40 – 3,29 (m, 0H), 2,61 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 8H).	409,25
1-(3-(5-(1-acetil-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 6,61 (ddd, *J* = 15,4, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,12 (dt, *J* = 15,7, 3,6 Hz, 1H), 4,23 – 4,07 (dd, *J* = 11,4, 6,4 Hz, 3H), 3,92 – 3,79 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 3,73 (s, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 3,44 (dd, *J* = 19,4, 4,4 Hz, 2H), 2,59 – 2,40 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 2,28 – 2,06 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 6,0, 4,1 Hz, 3H), 1,16 (dd, *J* = 19,4, 4,7 Hz, 6H).	423,20
1-(3-(4-amino-5-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,20 (dd, J = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (dt, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 38,4, 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,09 (dt, J = 16,8, 2,8 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 13,1, 10,2, 2,5 Hz, 3H), 4,25 (td, J = 6,1, 3,4 Hz, 1H), 3,81 – 3,59 (m, 5H), 3,51 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,28 – 1,59 (m, 2H), 0,90 – 0,57 (m, 4H).	*405,25*
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,30 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 – 6,25 (m, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 16,8, 9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 20,0, 10,3, 2,3 Hz, 3H), 3,77 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H), 3,65 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,51 (dt, *J* = 21,3, 9,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 4H), 2,39 – 1,96 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 5H).	485,35

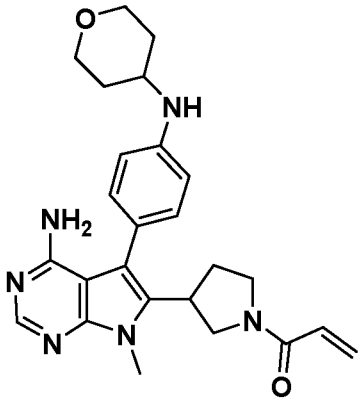
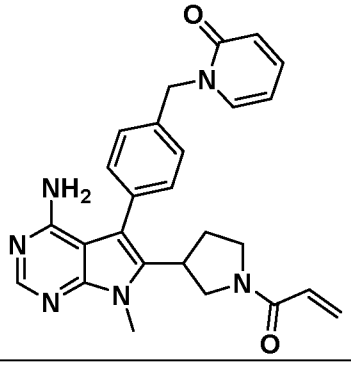
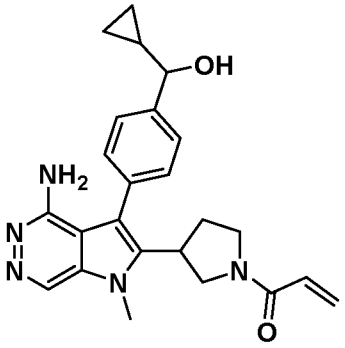
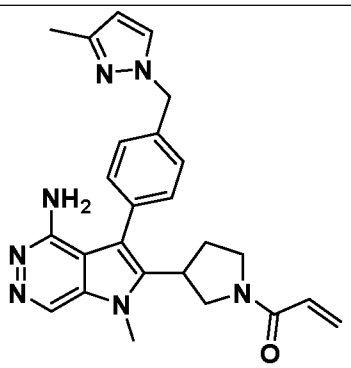
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-ciclopropilurea		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,59 – 6,37 (m, 2H), 6,09 (ddd, *J* = 16,8, 4,2, 2,5 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 13,1, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,38 (m, 8H), 2,56 (dt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 2,31 – 1,94 (m, 2H), 0,65 (td, *J* = 6,9, 4,7 Hz, 2H), 0,47 – 0,38 (m, 2H).	446,35
5-(4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, *J* = 2,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 4H), 6,62 – 6,28 (m, 1H), 6,14 – 6,04 (m, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 14,3, 10,2, 2,4 Hz, 2H), 4,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,66 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,03 – 1,69 (m, 3H).	431,25
4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1-bencilpiridin-2(1H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 4H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 6,65 – 6,42 (m, 3H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 5,72 (ddd, *J* = 22,8, 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,08 – 3,43 (m, 8H), 2,44 – 2,18 (m, 2H).	455,35
1-(4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)imidazolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,48 (ddd, *J* = 33,0, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,14 – 6,04 (m, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 2H), 3,92 (dt, *J* = 15,5, 8,6 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H).	432,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 28,1, 7,8, 4,0 Hz, 4H), 6,66 – 6,22 (m, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 16,9, 6,5, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (ddd, *J* = 20,5, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 4H), 3,68 – 3,63 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 1H), 3,26 (dd, *J* = 19,8, 9,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 5H), 2,21 (s, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H).	431,50

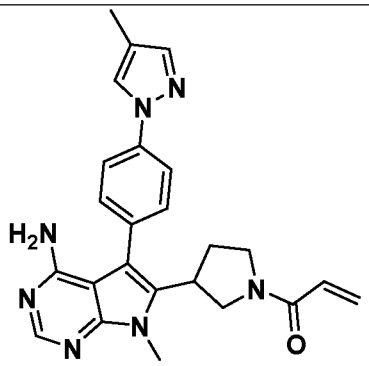
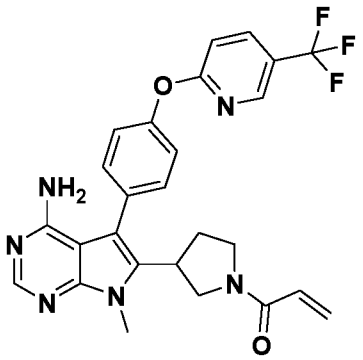
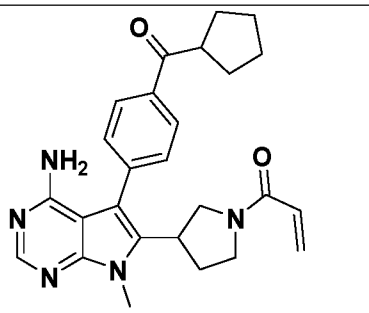
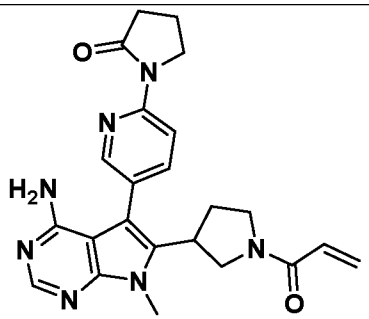
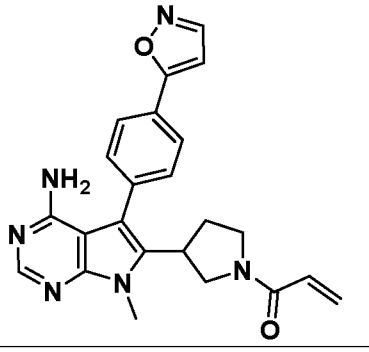
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-1-(3-(4-amino-5-(4-(benziloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 7H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (ddd, *J* = 16,8, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 15,0, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 0H), 3,77 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,57 – 3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,26 – 1,87 (m, 2H).	454,35
2-(4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 4H), 6,45 (dd, *J* = 41,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, *J* = 16,7, 6,1, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 13,5, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 6H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 20,4, 10,0 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,09 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H).	433,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(6-(2.2.2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,51 – 6,41 (dd, *J* = 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,09 (dt, *J* = 16,9, 3,1 Hz, 1H), 5,80 – 5,50 (bar, 2H), 5,63 (ddd, *J* = 15,3, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (q, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,56 – 3,43 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 2,25 – 1,89 (m, 2H).	447,10
1-(4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-metilimidazolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,48 (ddd, *J* = 33,2, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, *J* = 16,8, 5,4, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 14,2, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 21,6, 7,2 Hz, 5H), 3,65 (tt, *J* = 18,0, 8,7 Hz, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 2,12 – 1,91 (m, 1H).	446,30

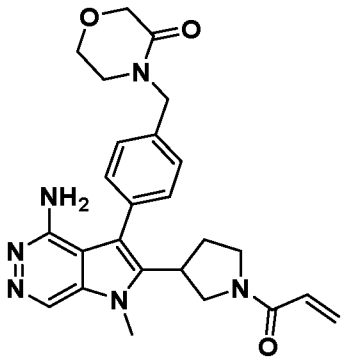
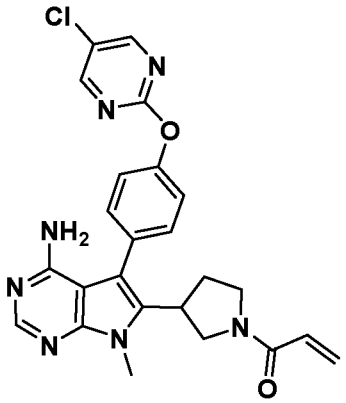
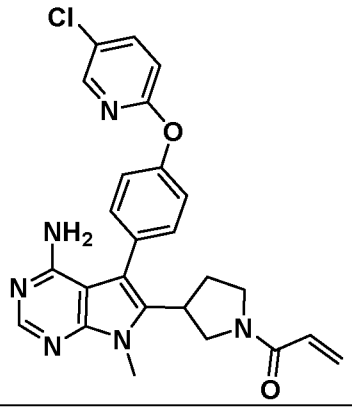
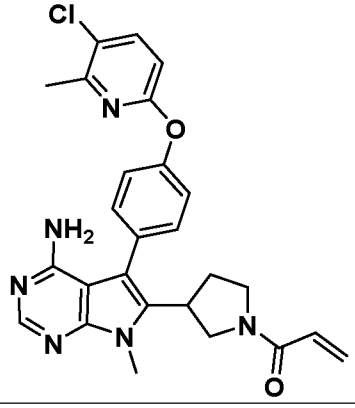
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(4-(2-hidroxi-1-feniletil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 6H), 7,20 (tt, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 6,51 – 6,37 (ddd, J = 16,9, 10,3, 3,9 Hz, 1H), 6,08 (ddd, J = 16,8, 13,8, 2,3 Hz, 1H), 5,69 – 5,52 (ddd, J = 10,3, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 4H), 3,66 – 3,41 (m, 3H), 3,24 (dd, J = 11,9, 8,0 Hz, 1H), 2,18 – 1,91 (t, J = 10,7 Hz, 2H).	468,20
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,59 – 6,40 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (ddd, J = 16,8, 4,0, 2,5 Hz, 1H), 5,64 (ddd, J = 14,4, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 3,94 – 3,72 (m, 3H), 3,71 – 3,55 (m, 3H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,12 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,27 – 1,15 (m, 2H), 1,09 (dt, J = 8,2, 2,7 Hz, 2H).	452,15
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (q, J = 7,3, 6,7 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 0H), 6,08 (ddd, J = 16,8, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J = 20,1, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 3,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,36 – 3,21 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,97 (p, J = 10,9, 10,3 Hz, 1H), 1,72 (dq, J = 16,5, 12,6 Hz, 4H).	432,35
1-(3-{4-amino-7-metil-5-[4-(fenoximetil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 37,4, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,6, 7,2, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 15,7, 10,1, 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,94 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 3,66 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,28 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,08 (s, 4H), 1,16 (dt, J = 26,1, 13,1 Hz, 1H).	454,20

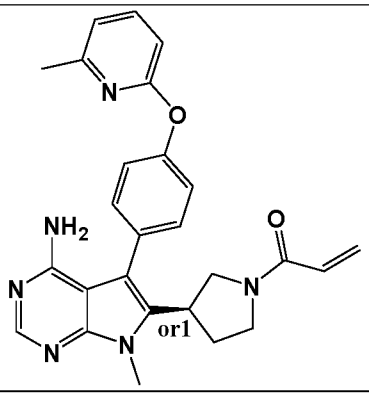
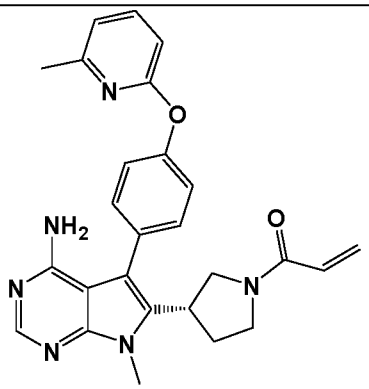
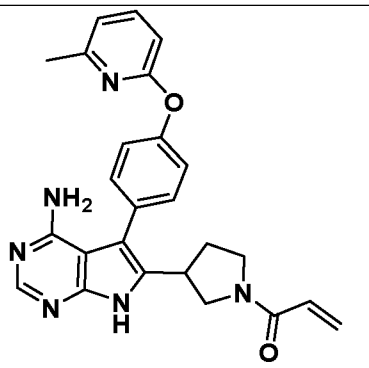
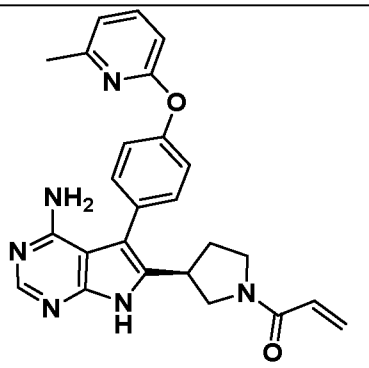
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(4-ciclobutoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,46 (ddd, J = 46,5, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,8, 7,0, 2,5 Hz, 1H), 5,83 – 4,98 (m, 2H), 4,72 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,93 – 3,60 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 2,48 – 2,00 (m, 5H), 1,87 – 1,60 (m, 2H).	418,25
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopentilamino)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,48 (ddd, *J* = 41,0, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, *J* = 16,8, 7,6, 2,4 Hz, 1H), 5,83 – 5,76 (m, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 17,7, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 3,95 – 3,70 (m, 6H), 3,70 – 3,42 (m, 1H), 3,28 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,25 – 1,85 (m, 4H), 1,72 – 1,67 (m, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 4H), 1,29 – 0,99 (m, 1H).	431,35
1-(3-(5-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,47 (ddd, *J* = 27,8, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (ddd, *J* = 16,8, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 5,60 (ddd, *J* = 19,1, 10,3, 2,5 Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 9,2 Hz, 0H), 3,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 3,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 2,04 (dq, *J* = 33,4, 11,2 Hz, 2H).	414,15
1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) 8,14 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,32-6,21 (td, J = 16,4, 2,1 Hz, 2H), 5,73-5,66 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,45 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,98-3,75 (m, 5H), 3,78-3,35 (m, 3H), 2,35-2,05 (s, 2H).	428,25

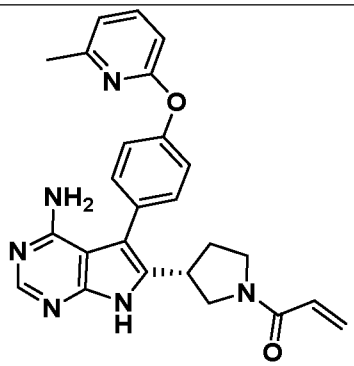
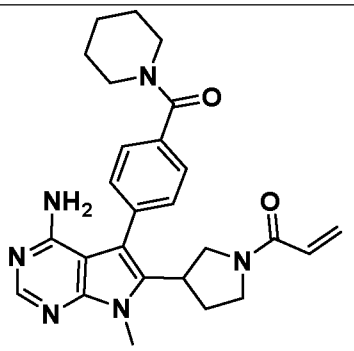
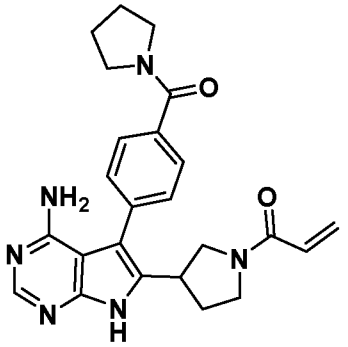
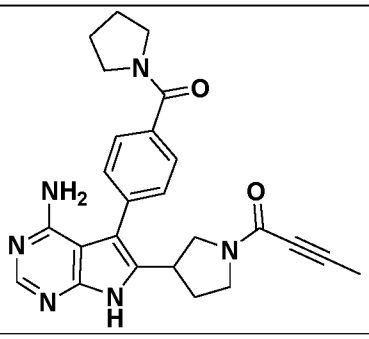
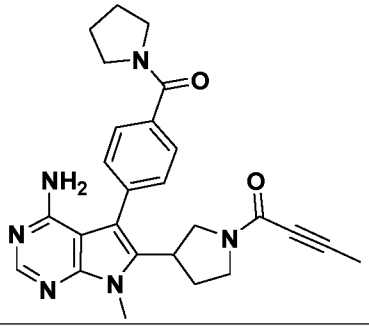
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,51– 6,43 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (ddd, *J* = 16,7, 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,61 (ddd, *J* = 20,9, 10,3, 2,4 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 9,2 Hz, 0H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 6,2 Hz,4H), 3,67 (q, *J* = 12,0, 10,8 Hz, 1H), 3,56 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,54 – 3,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,25–1,95 (m, 1H).	428,15
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,51 –6,42 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,06 (ddd, *J* = 16,8, 7,1, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 5H), 3,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,50 –3,28 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 1H).	430,15
1-(3-(4-amino-5-(4-((1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,30 (m, 4H), 6,45 (ddd, J = 46,4, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (dt, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J = 15,1, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 5,58 – 4,92 (s, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 2H), 4,00 – 3,72 (m, 4H), 3,70 – 3,35 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,28 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 3,14 (td, J = 6,8, 2,3 Hz, 2H), 2,24 (p, J = 7,0 Hz, 3H), 2,09 (dt, J = 14,1, 8,2 Hz, 1H), 1,96 (dq, J = 21,2, 10,5 Hz, 1H).	481,25
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopentilmetil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 4H), 6,44 (ddd, *J* = 55,7, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 16,7, 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (ddd, *J* = 20,9, 10,2, 2,5 Hz, 2H), 3,92 – 3,73 (m, 4H), 3,64 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,58 – 3,38 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,28 – 1,85 (m, 3H), 1,76 – 1,44 (m, 6H), 1,20 (q, *J* = 10,2, 9,2 Hz, 2H).	430,35

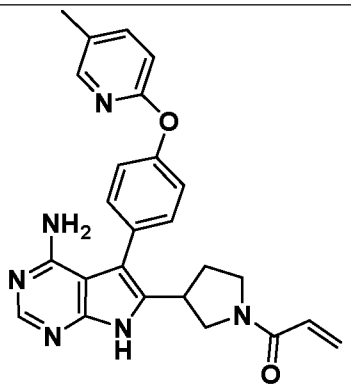
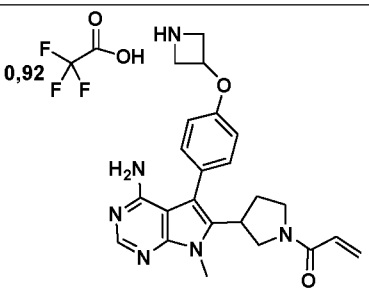
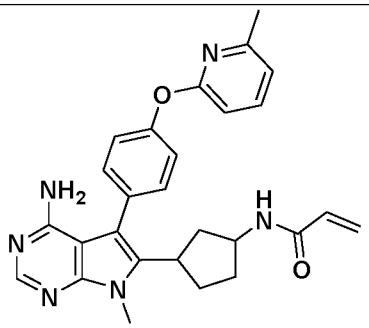
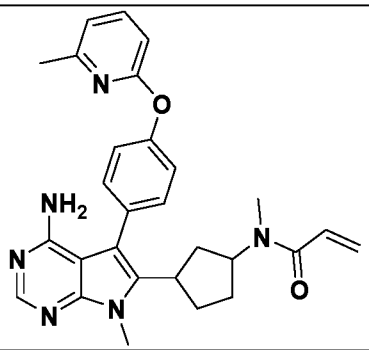
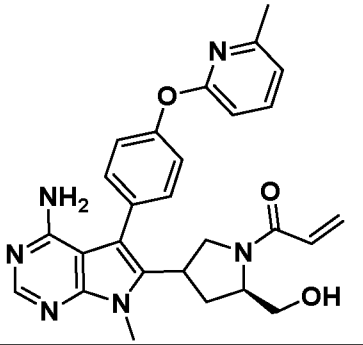
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (q, *J* = 7,3, 6,7 Hz, 4H), 6,51 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (ddd, *J* = 16,8, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,71 (ddd, *J* = 18,2, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 20,1, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,36 – 3,21 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,97 (p, *J* = 10,9, 10,3 Hz, 1H), 1,72 (dq, *J* = 16,5, 12,6 Hz, 4H).	447,35
1-(4-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)bencil)piridin-2(1H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (ddt, J = 8,7, 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 6,56 – 6,34 (m, 2H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 6,08 (ddd, J = 16,8, 11,7, 2,4 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J = 19,2, 10,3, 2,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,92 – 3,75 (m, 4H), 3,75 – 3,40 (m, 4H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 2,27 – 1,87 (m, 2H).	455,30
1-[3-(4-amino-5-{4-[ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 6,53-6,43 (ddd, J = 16,9, 10,4, 3,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, J = 16,9, 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,76-5,63 (ddd, J = 16,5, 10,3, 2,4 Hz, 2H), 5,25 (dd, J = 4,5, 2,3 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 3,73-3,51 (dd, J = 21,7, 11,0 Hz, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 2,20 -1,93 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,44 (td, J = 12,9, 6,6 Hz, 4H).	418,30
1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,11 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 6,57-6,32 (m, 1H), 6,15-6,07 (m, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 5,62 (ddt, J = 15,8, 10,3, 2,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,81-3,75 (m, 3H), 3,79-3,56 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 21,3, 2,3 Hz, 3H), 2,10-1,89 (m, 2H).	442,25

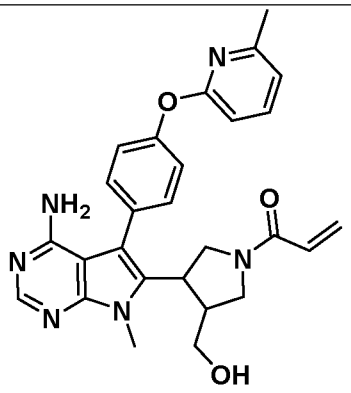
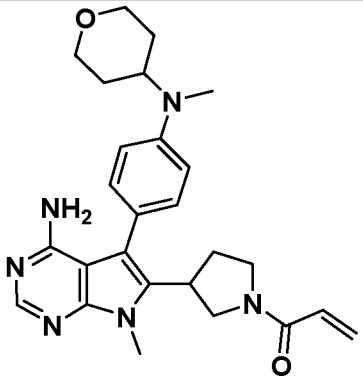
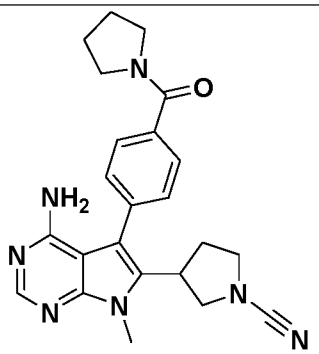
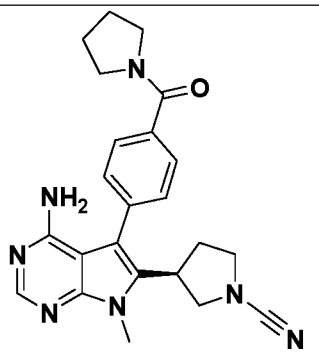
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,47 (ddd, *J* = 31,9, 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,06 (ddd, *J* = 16,8, 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,60 (ddd, *J* = 21,7, 10,2, 2,5 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 3,67 (q, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 1H), 3,29 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 5H).	428,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,68 – 8,58 (m, 1H), 8,27 (dt, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 3H), 6,51 (ddd, J = 32,6, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,13 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,09 – 5,57 (m, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 4H), 3,75 – 3,34 (m, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,40 – 1,94 (m, 2H).	509,20
1-(3-(4-amino-5-(4-(ciclopentanecarbonil)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,55 – 6,35 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (ddd, *J* = 16,8, 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,63 – 5,58 (dd, *J* = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,48 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,64 (td, *J* = 8,4, 7,0, 4,9 Hz, 4H).	444,20
1-(5-(6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 6,47 (ddd, *J* = 32,7, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,13 – 6,04 (m, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 3H), 4,05 – 3,95 (t, *J* = 9,2 Hz, 3H), 3,79 (d, *J* = 6,8 Hz,3 H), 3,76 – 3,60 (m, 2H), 3,52 (dt, *J* = 16,6, 9,1 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,13 – 1,90 (m, 4H).	432,35
1-(3-(4-amino-5-(4-(isoxazol-5-il)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,51 – 6,42 (dd, *J* = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,11 – 6,01 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,95 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H), 3,69 (s, 1H), 3,57 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,21 –1,97 (m, 2H).	415,15

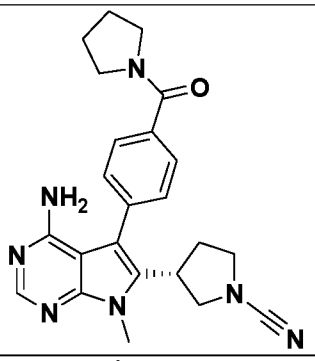
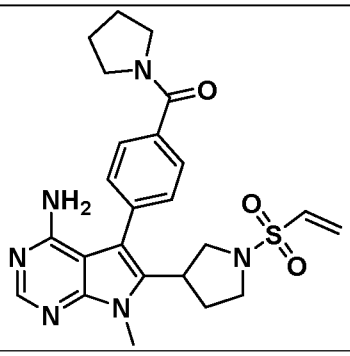
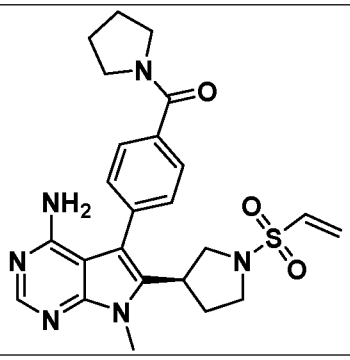
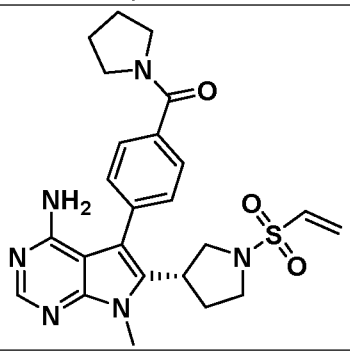
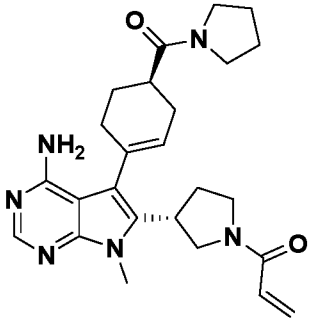
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-[(4-{4-amino-7-metil-6-[1-(prop-2-enoil)pirrolidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)metil]morfolin-3-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (qd, J = 8,2, 3,7 Hz, 4H), 6,51-6,39 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,08 (dt, J = 16,8, 2,9 Hz, 1H), 5,84-5,47 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,84 -3,62 (m, 5H), 3,54 (dt, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 3,52-3,21 (m, 3H), 2,21-1,91 (m, 3H).	461,30
1-(3-(4-amino-5-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,51 (ddd, *J* = 33,8, 16,7, 10,3 Hz, 2H), 6,11 (ddd, *J* = 16,8, 5,5, 2,4 Hz, 1H), 5,74 – 5,44 (m, 3H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 3H), 3,35 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H).	476,20
1-(3-(4-amino-5-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,50 (ddd, J = 33,1, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 5,64 (td, J = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,84 – 3,68 (m, 5H), 3,62 – 3,47 (m, 2H), 2,28 – 1,91 (m, 2H).	475,1
1-(3-(4-amino-5-(4-((5-cloro-6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 – 6,22 (m, 2H), 5,69 (ddd, J = 15,2, 9,2, 3,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 7,2 Hz, 0H), 3,92 – 3,80 (m, 3H), 3,80 – 3,47 (m, 2H), 2,53 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H).	490,2

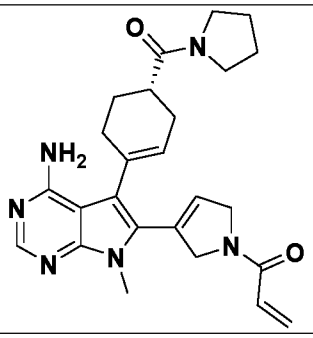
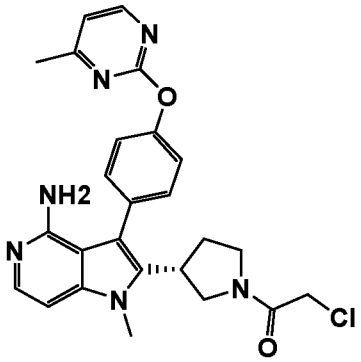
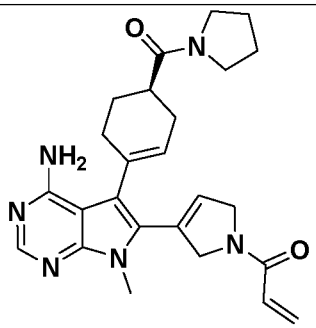
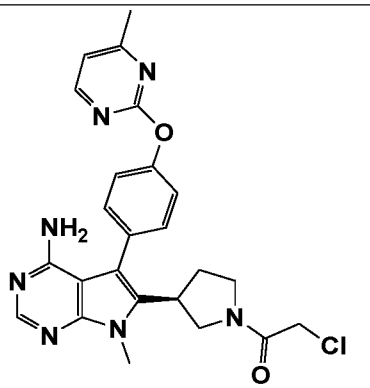
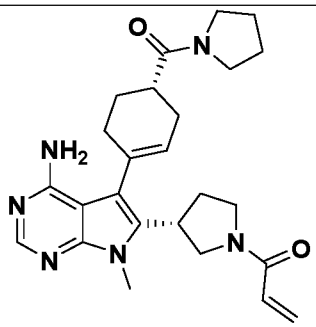
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 33,6, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J* = 16,6, 2,0 Hz, 1H), 5,69 – 5,51 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 3,70 – 3,47 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 2,27 – 1,93 (m, 2H).	455,20
(S)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,6, 3,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 33,2, 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 10,8, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,53 (dq, *J* = 18,8, 9,7 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 2,27 – 1,94 (m, 2H).	455,20
1-(3-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (ddd, *J* = 16,7, 10,3, 3,8 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 10,6, 8,5, 2,5 Hz, 2H), 3,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 1H), 3,77 – 3,60 (m, 1H), 3,54 (dt, *J* = 11,0, 5,4 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,36 – 2,07 (m, 2H).	441,30
(S)-1-(3-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 3,5 Hz, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (ddd, *J* = 16,8, 10,3, 3,9 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 10,7, 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,78 (m, 1H), 3,77 – 3,60 (m, 1H), 3,54 (dt, *J* = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,37 – 2,10 (m, 2H).	441,30

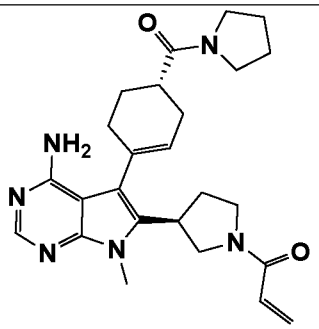
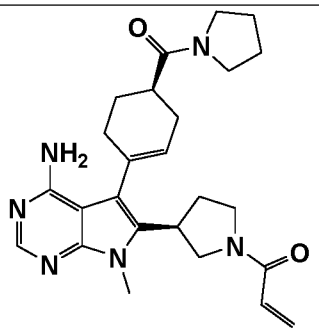
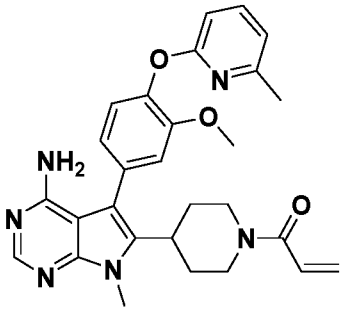
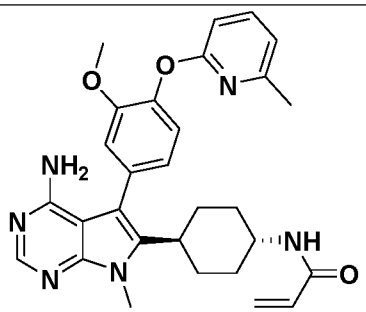
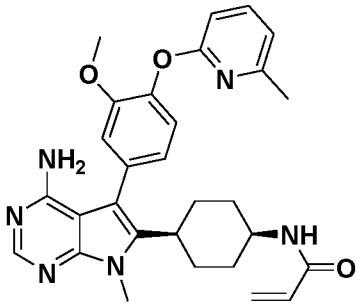
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-1-(3-(4-amino-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 – 11,73 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 3,5 Hz, 2H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (ddd, *J* = 16,8, 10,3, 3,8 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,90 – 5,75 (m, 2H), 5,67 (ddd, *J* = 10,6, 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,08 – 3,78 (m, 1H), 3,68 (dt, *J* = 28,8, 11,1 Hz, 1H), 3,55 (td, *J* = 10,7, 6,7 Hz, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (q, *J* = 8,9, 7,8 Hz, 0H), 2,23 – 2,08 (m, 1H).	441,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 6,46 (ddd, J = 40,4, 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,08 (dt, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,62 (ddd, J = 12,9, 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 0H), 3,79 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 3,69 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,44 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,03 (ddt, J = 50,6, 20,8, 10,4 Hz, 2H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,54 (s, 5H).	459,3
1-(3-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,60 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,1, 3,6 Hz, 2H), 6,58 (ddd, *J* = 16,7, 10,3, 4,3 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 10,8, 8,8, 2,5 Hz, 3H), 3,83 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,59 – 3,38 (m, 6H), 2,39 – 2,05 (m, 2H), 1,86 (dq, *J* = 19,0, 6,8 Hz, 4H).	431,15
1-(3-(4-amino-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 – 11,71 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 2H), 5,68 (d, *J* = 65,3 Hz, 2H), 3,98 – 3,80 (m, 1H), 3,77 – 3,58 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H), 3,38 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,87 (dq, *J* = 19,0, 6,7 Hz, 4H).	443,25
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,32 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 5H), 3,69 (dt, J = 21,4, 8,0 Hz, 5H), 3,65 – 3,47 (m, 4H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 6H), 1,86 (s, 6H).	457,35

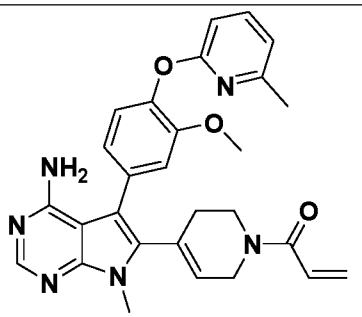
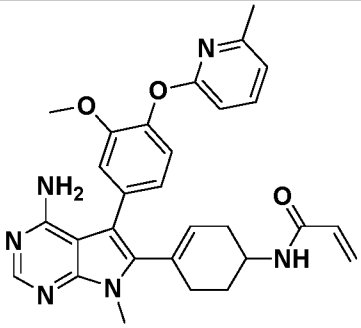
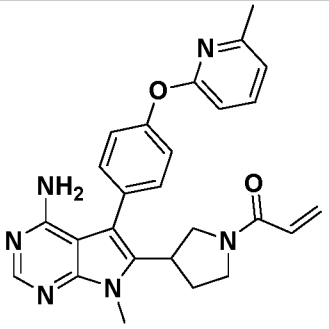
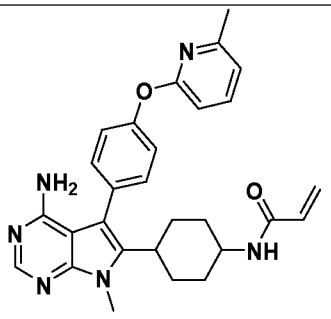
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-5-(4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 19,5, 1,7 Hz, 2H), 7,71 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (ddd, *J* = 16,8, 10,3, 2,8 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 10,8, 8,7, 2,5 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 9,9, 7,9 Hz, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,75 – 3,59 (m, 1H), 3,54 (tt, *J* = 12,8, 6,9 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,5, 6,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 4H), 2,22 – 2,05 (m, 2H).	441,15
1-(3-{4-amino-5-[4-(azetidin-3-iloxi)fenil]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona; sal de ácido trifluoroacético		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (d, *J* = 52,2 Hz, 2H), 8,58 – 8,34 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,44 (ddd, *J* = 53,6, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,09 (ddd, *J* = 16,8, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (ddd, *J* = 13,9, 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,15 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,07 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,97 – 3,43 (m, 7H), 3,28 (dt, *J* = 12,0, 9,1 Hz, 1H), 2,31 – 1,85 (m, 2H).	419,30
N-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopentil)acrilamida		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,24 – 6,15 (m, 1H), 6,06 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,56 (ddd, J = 10,0, 3,7, 2,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,03 (m, 1H), 3,81 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 3,65 (d, J = 43,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,12 – 1,77 (m, 3H), 1,68 (q, J = 12,0 Hz, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H).	469
N-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopentil)-N-metilacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,06 (t, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,69 (d, *J* = 173,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 54,3 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,11 – 1,50 (m, 6H).	483,20
1-((2R)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 16,4, 10,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,82 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).	485,22

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (td, *J* = 7,8, 3,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 2H), 7,16 (ddd, *J* = 19,5, 8,4, 3,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,04 - 5,58 (ddd, *J* = 10,2, 3,9, 2,5 Hz, 2H), 4,62 (dt, *J* = 15,6, 5,0 Hz, 1H), 3,95 (dq, *J* = 37,7, 8,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (ddd, *J* = 17,2, 11,4, 7,4 Hz, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 1H), 3,18 (dq, *J* = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 2,08 (s, 2H).	485,40
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (q, *J* = 7,3, 6,7 Hz, 4H), 6,51 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 0H), 6,08 (ddd, *J* = 16,8, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,71 (ddd, *J* = 18,2, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 20,1, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,36 – 3,21 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,10 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,97 (p, *J* = 10,9, 10,3 Hz, 1H), 1,72 (dq, *J* = 16,5, 12,6 Hz, 4H).	461,35
3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (td, *J* = 9,2, 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 5H), 3,46 – 3,33 (m, 2H), 2,15 (ddd, *J* = 14,4, 7,3, 4,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 5H).	416,20
(S)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (td, *J* = 9,2, 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 5H), 3,46 – 3,33 (m, 2H), 2,15 (ddd, *J* = 14,4, 7,3, 4,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 5H).	416,20

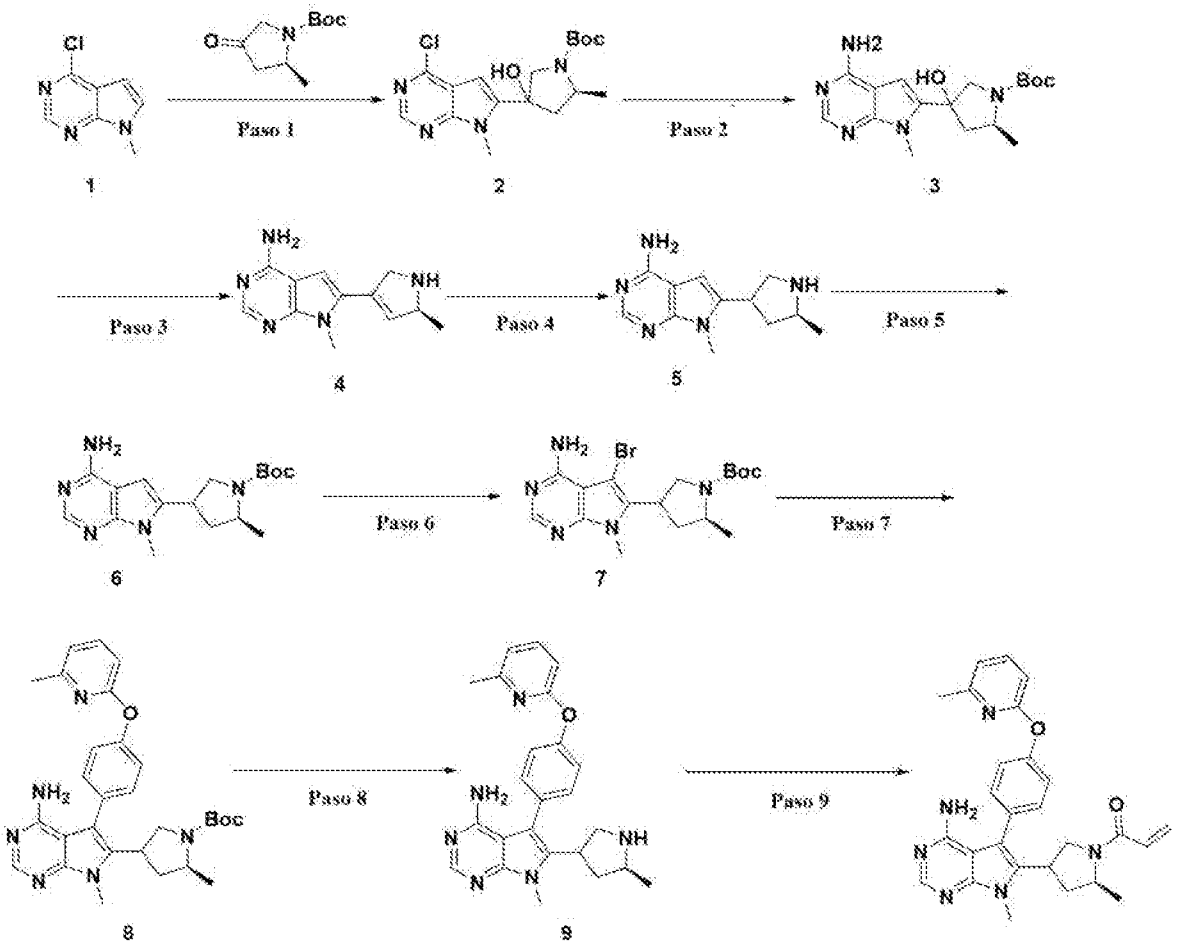
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (td, *J* = 9,2, 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 5H), 3,46 – 3,33 (m, 2H), 2,15 (ddd, *J* = 14,4, 7,3, 4,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 5H).	416,20
(4-(4-amino-7-metil-6-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 16,5, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (q, *J* = 9,4, 8,9 Hz, 1H), 3,49 (ddd, *J* = 13,2, 8,5, 6,2 Hz, 5H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,18 (td, *J* = 10,0, 6,6 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,17 (dq, *J* = 12,8, 7,0, 6,2 Hz, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 5H).	481,20
(R)-(4-(4-amino-7-metil-6-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 16,5, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (q, *J* = 9,4, 8,9 Hz, 1H), 3,49 (ddd, *J* = 13,2, 8,5, 6,2 Hz, 5H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,18 (td, *J* = 10,0, 6,6 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,17 (dq, *J* = 12,8, 7,0, 6,2 Hz, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 5H).	481,20
(S)-(4-(4-amino-7-metil-6-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 16,5, 10,1 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (q, *J* = 9,9, 9,5 Hz, 1H), 3,49 (ddd, *J* = 13,2, 8,5, 6,3 Hz, 5H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,18 (td, *J* = 10,1, 6,7 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,17 (dt, *J* = 12,9, 7,1 Hz, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 5H).	481,20
1-((R)-3-(4-amino-7-metil-5-((R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (s, 1H), 6,62 (dt, J = 16,7, 11,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (dt, J = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,69 (td, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,80 (m, 2H), 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 5H), 3,61 – 3,44 (m, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,30 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,23 (q, J = 36,2, 32,0 Hz, 6H), 1,90 (p, J = 6,7 Hz, 3H), 1,79 (p, J = 6,8 Hz, 3H).	449,25

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (s, 1H), 6,62 (dt, J = 17,4, 9,1 Hz, 3H), 6,21 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,53 (dd, J = 88,7, 39,5 Hz, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,63 – 3,47 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (dq, J = 36,4, 6,8 Hz, 6H).	447,25
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)-2-cloroetan-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (dd, *J* = 4,9, 3,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,08 (m, 2H), 3,93 – 3,41 (m, 7H), 3,25 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 – 1,92 (m, 2H).	478,25
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (s, 1H), 6,62 (dt, J = 17,4, 9,1 Hz, 3H), 6,21 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,53 (dd, J = 88,7, 39,5 Hz, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,63 – 3,47 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (dq, J = 36,4, 6,8 Hz, 6H).	447,25
(S)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)-2-cloroetan-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,37 – 4,09 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 105,6, 8,9 Hz, 7H), 3,28 (d, *J* = 23,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31 – 1,96 (m, 2H).	478,25
1-((R)-3-(4-amino-7-metil-5-((S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (s, 1H), 6,62 (dt, J = 16,7, 11,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (dt, J = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,69 (td, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,80 (m, 2H), 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 5H), 3,61 – 3,44 (m, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,30 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,23 (q, J = 36,2, 32,0 Hz, 6H), 1,90 (p, J = 6,7 Hz, 3H), 1,79 (p, J = 6,8 Hz, 3H).	449,25

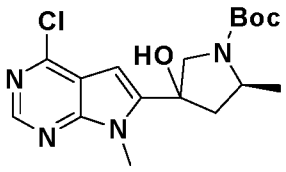
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-((S)-3-(4-amino-7-metil-5-((S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 6,63 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,24 – 6,05 (m, 1H), 5,69 (dt, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 6H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 19,4 Hz, 3H), 2,11 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H), 1,89 (q, *J* = 6,7, 6,2 Hz, 3H), 1,79 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H).	449,25
1-((S)-3-(4-amino-7-metil-5-((R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,62 (dt, *J* = 16,6, 11,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,17 (dt, *J* = 16,8, 2,6 Hz, 1H), 5,69 (td, *J* = 11,1, 10,0, 3,6 Hz, 2H), 4,12 – 3,36 (m, 10H), 3,30 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,47 – 1,95 (m, 6H), 1,85 (dq, *J* = 36,9, 6,8 Hz, 6H).	449,30
1-[4-(4-amino-5-{3-metoxi-4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,76 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 10,4, 2,5 Hz, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,57 (s, 2H).	498,587
N-((1r.4r)-4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohexil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 2,98 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,81 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H).	512,614
N-((1s,4s)-4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohexil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 2,98 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,81 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H).	512,614

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-[4-(4-amino-5-{3-metoxi-4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 9,6, 7,6 Hz, 2H), 6,79 (ddd, *J* = 26,2, 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (dq, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,73 – 5,64 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H).	496,571
N-(4-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohex-3-enil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 2H), 5,86 (dt, *J* = 4,9, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,52 (qd, *J* = 11,2, 5,2 Hz, 1H).	510,598
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,6, 3,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 33,0, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 10,8, 8,9, 2,5 Hz, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,68 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,53 (dq, *J* = 18,9, 9,5 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 1,93 (m, 1H).	454,534
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclohexil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,25 (s, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,80 – 5,72 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,92 (dd, *J* = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H).	482,588

Ejemplo 15

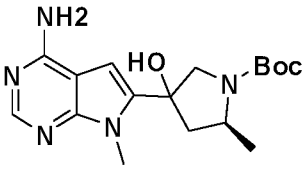


***terc*-butil (2S)-4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato**



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,7 g, 10,18 mmol), THF (30 ml) y una barra de agitación. LDA (7,63 ml.15,26 mmol, 2M) se agregó por goteo a la solución anterior a -78 °C, luego de agitar durante 1h a la misma temperatura, se agregó *terc*-butil (S)-2-metil-4-oxopirrolidina-1-carboxilato (4,05 g, 20,35 mmol) en THF (10ml) a -78 °C, y la mezcla fue entibiada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue enfriada con NH_4Cl saturado (10ml), y extraída con EtOAc(40ml) 3 veces, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, y combinadas bajo presión reducida. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EtOAc= 2: 1) para obtener *terc*-butil (2S)-4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (550 mg.1,50 mmol, 15%) como un sólido blanquecino.

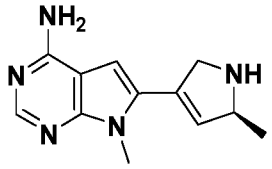
***terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato**



Paso 2: Un tubo de 50 ml sin sellar se cargó con *terc*-butil (2S)-4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (550 mg.1,50 mmol), NH_3/H_2O (10ml, 25%~30%) y 1,4-dioxano (10ml), el tubo

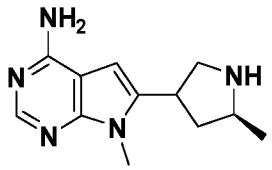
fue sellado y la mezcla fue agitada a 100 °C durante 12 horas. El tubo fue enfriado a temperatura ambiente. y la mezcla fue vertida, el solvente fue concentrado, el producto crudo fue lavado con DCM (100 ml) 3 veces, y concentrado para obtener *terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (400 mg, 77%) como un sólido blanquecino.

(S)-7-metil-6-(5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



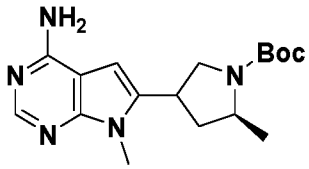
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (380 mg, 1,09 mmol), HCl (5 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada a 100 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente., la mezcla resultante fue concentrada y diluida con agua (10ml), se ajustó el pH a 7-8, y fue extraída con DCM (20ml) 3 veces. La fase orgánica fue combinada y concentrada bajo presión reducida para obtener el producto crudo (S)-7-metil-6-(5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (330 mg) como un sólido marrón.

7-metil-6-((5S)-5-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



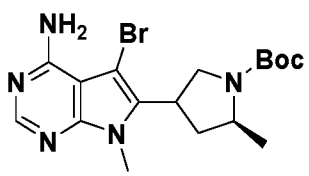
Paso 4: Un vial de reacción resellable fue cargado con (S)-7-metil-6-(5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (330 mg, crudo), Pd/C (30 mg) y MeOH (10ml) y una barra de agitación. La mezcla fue evacuada y purgada con nitrógeno tres veces, luego se evacuó y purgó con hidrógeno 5 veces. La mezcla fue agitada a 50 °C durante la noche. Luego la mezcla fue filtrada, la torta de filtración fue lavada con MeOH 5 veces, la fase orgánica fue concentrada para obtener 7-metil-6-((5S)-5-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (220 mg, 63% para dos pasos) como un sólido marrón.

***terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato**



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 7-metil-6-((5S)-5-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (220 mg, 0,95 mmol), TEA (288 mg, 2,85 mmol) MeOH (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó Boc_2O (308 mg.1,42 mmol), y la solución fue agitada durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua (10 ml), extraída con DCM (50ml) 3 veces. La fase orgánica fue combinada y lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío, el producto crudo fue purificado por TLC-prep con DCM/MeOH (20: 1) para obtener *terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato(190 mg, 60%) como un sólido marrón.

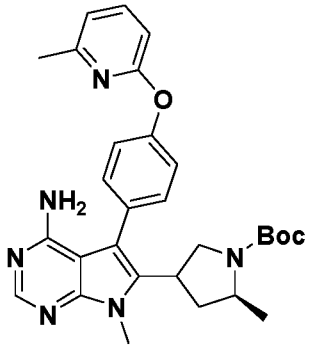
***terc*-butil (2S)-4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato**



Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil (2S)-4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (180 mg, 543 µmol), dimetilformamida (15 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS

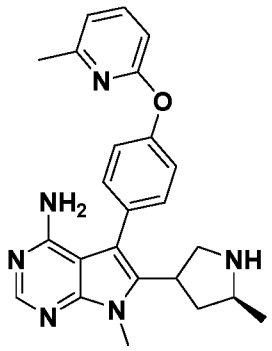
(101 mg, 570 µmol) y la solución fue agitada a 0 °C durante 1 hora. La mezcla fue diluida con DCM (50 ml), lavada con agua y solución salina, secada con Na_2SO_4 anhidro, concentrada bajo presión reducida, el producto crudo fue purificado por TLC-prep con DCM: MEOH (12: 1) para obtener *terc*-butil (2S)-4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 85%) como un sólido marrón.

terc-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato



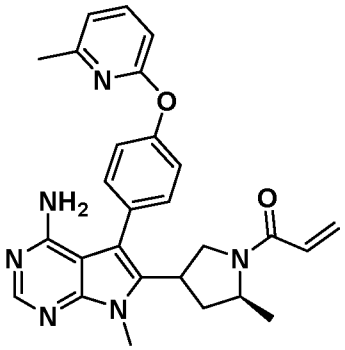
Paso 7: Un vial de reacción resellable fue cargado con *terc*-butil (2S)-4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 487 µmol), 2-metil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (181 mg, 584 µmol), K_3PO_4 (309 mg, 1,46 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (47,5 mg, 73,0 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF: agua=16: 1 (10 ml), y la solución fue agitada durante 1h a 90 °C. La mezcla fue diluida con EtOAc (50 ml), lavada con agua y solución salina 3 veces respectivamente. La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro, concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash C18 para obtener *terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (140 mg, 56%) como un aceite marrón

7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((5S)-5-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 8: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil (2S)-4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (140 mg, 272 µmol), TFA/DCM (1: 4 V/V, 15 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue removido y el producto crudo fue diluido con DCM y se ajustó el pH a 7 con Na_2CO_3 acuoso. La fase orgánica fue concentrada para obtener 7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-6-[(5S)-5-metilpirrolidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (90,0 mg, 100%) que se usó en el siguiente paso sin purificación.

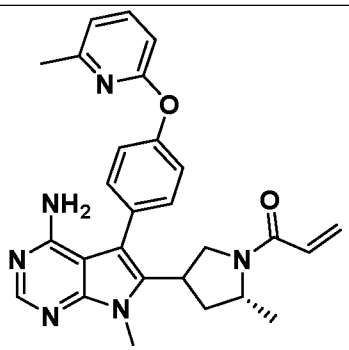
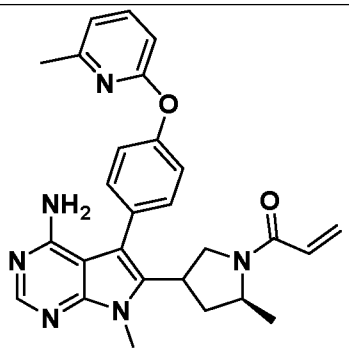
1-((2S)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

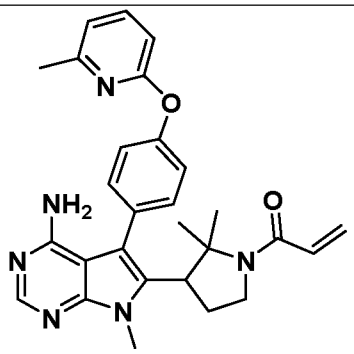
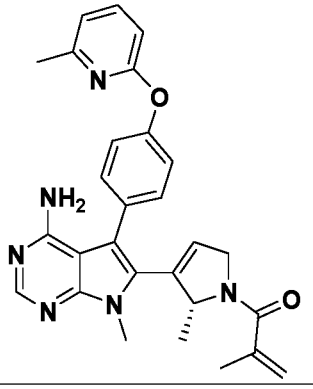
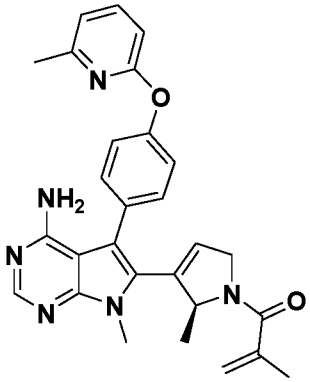
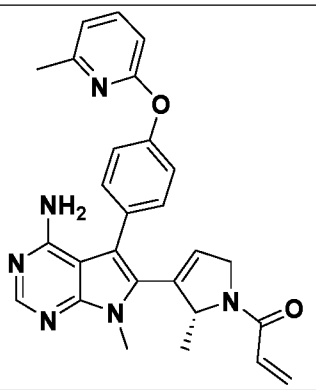


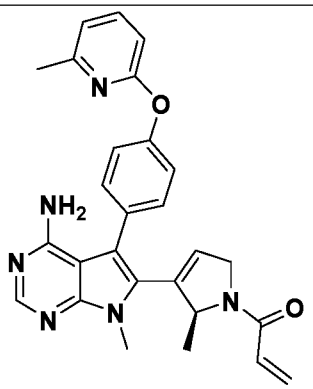
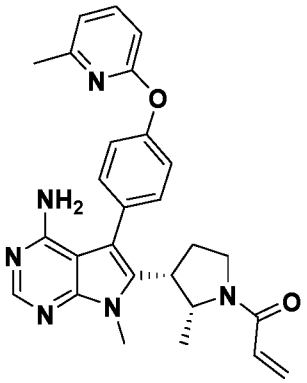
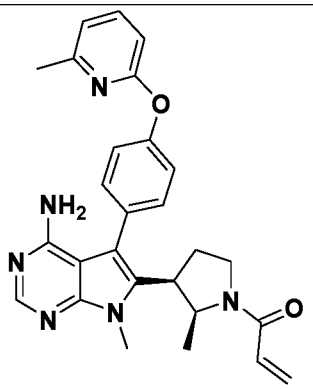
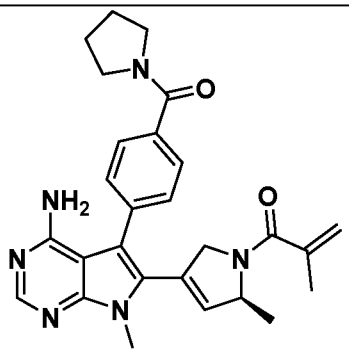
Paso 9: Un matraz de fondo redondo se cargó con TEA (65,7 mg, 651 µmol), prop-2-enoil cloruro (15,6 mg, 173 µmol), 7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-6-[(5S)-5-metilpirrolidin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (90,0 mg, 217 µmol) y una barra de agitación. Se agregó diclorometano (5ml), y la solución fue agitada a -65 °C durante 0,5 hora. La mezcla fue enfriada con MeOH, y concentrada. El producto crudo fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 25 B a 50 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,23) para obtener 1-[(2S)-4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (38,3 mg, 38%) como un sólido blanco.

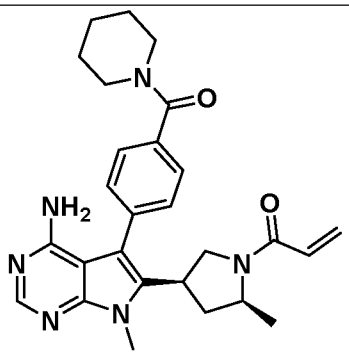
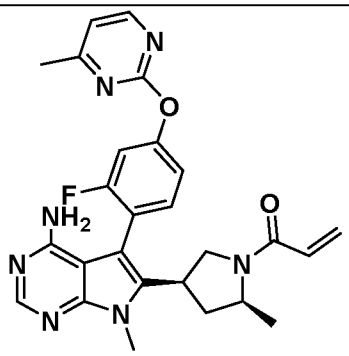
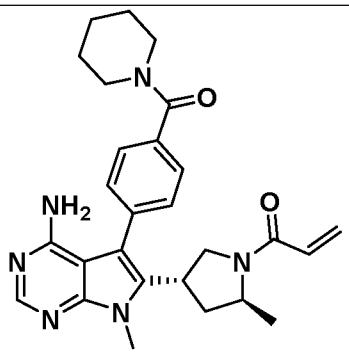
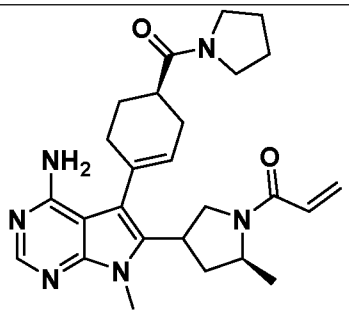
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 15 se indican en la tabla 14 a continuación.

Tabla 14. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-((2R)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,11 (t, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,47 - 3,34 (m, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 4H), 1,65 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).+	469,40
1-((2S)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,03 (d = 7,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,64 – 6,43 (m, 1H), 6,17 – 6,07 (m, 1H), 5,75 – 5,38 (m, 2H), 4,24 – 3,94 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 3,68 – 3,36 (m, 2H), 2,34 – 2,32 (m, 4H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,22 – 1,06 (m, 3H).	469,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2.2-dimetilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 16,5, 10,4 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,59(s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,16 (s, 4H).	483,40
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,76 (dt, *J* = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,04 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 57,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,33 – 4,74 (m, 2H), 4,57 – 4,19 (m, 3H), 3,75 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,21 (d, *J* = 27,1 Hz, 1H), 0,96 (dd, *J* = 25,8, 6,3 Hz, 3H).	481,25
(S)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,76 (dt, *J* = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 2H), 7,04 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 57,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,31 – 4,75 (m, 2H), 4,60 – 4,17 (m, 3H), 3,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 45,3 Hz, 3H), 0,96 (dd, *J* = 26,0, 6,3 Hz, 3H).	481,25
(R)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,60 – 6,22 (m, 2H), 6,15 (ddd, *J* = 16,8, 5,1, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,66 (ddd, *J* = 22,4, 10,1, 2,5 Hz, 1H), 4,60 – 4,15 (m, 3H), 3,75 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 1,01 (dd, *J* = 6,2, 4,3 Hz, 3H).	467,25

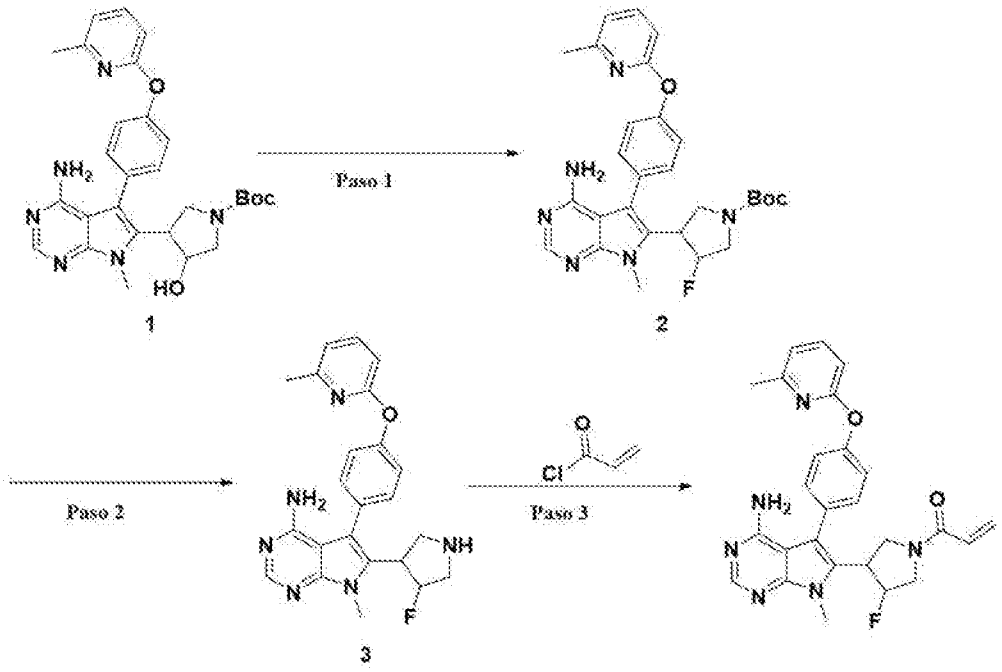
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,35 – 5,84 (m, 3H), 5,66 (ddd, J = 22,4, 10,2, 2,5 Hz, 1H), 4,60 – 4,14 (m, 3H), 3,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,36 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 1,01 (dd, J = 6,2, 4,4 Hz, 3H).	467,15
1-((2R,3R)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 5,7, 2,7 Hz, 2H), 7,19 (tt, J = 8,2, 2,2 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 16,6, 10,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,15-5,43 (ddd, J = 16,8, 12,1, 2,5 Hz, 2H), 4,55 (dp, J = 31,3, 6,6 Hz, 1H), 3,89 – 3,62 (m, 5H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 2,35 (d, J = 3,6 Hz,3H), 1,85 (dtd, J = 22,6, 12,4, 6,1 Hz, 2H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	469,20
1-((2S,3S)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (ddt, J = 21,6, 8,0, 4,6 Hz, 2H), 6,23 (dt, J = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,76 (ddd, J = 10,3, 3,7, 2,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,73 (d, J = 17,7 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,29 (d, J = 3,6 Hz, 3H).	533,40
(S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,27 – 6,18 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 3,98 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,87 (dq, J = 17,8, 6,5 Hz, 5H), 1,70 (s, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H).	471,30

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-((2S.4R)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,48 (s, 4H), 6,52 (ddd, *J* = 27,6, 16,6, 10,2 Hz, 1H), 6,20 – 5,95 (m, 1H), 5,85 – 5,13 (m, 3H), 4,22 – 3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 – 3,51 (m, 3H), 3,44 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,84 – 1,62 (m, 3H), 1,55 (t, *J* = 10,8 Hz, 5H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).	473,30
1-((2S,4R)-4-(4-amino-5-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 – 8,43 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50 (td, *J* = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 7,36 (ddt, *J* = 10,0, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 6,75 – 6,41 (m, 1H), 6,19 – 5,98 (m, 1H), 5,80 – 5,33 (m, 3H), 4,36 – 3,91 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,69 – 3,53 (m, 1H), 3,42 (dd, *J* = 20,4, 10,2 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,04 – 1,38 (m, 1H), 1,24 – 1,00 (m, 3H).	488,25
1-((2S,4S)-4-(4-amino-7-metil-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,9, 3,0 Hz, 4H), 6,49 (ddd, *J* = 69,2, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (ddd, *J* = 16,4, 13,1, 2,5 Hz, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 21,8, 10,2, 2,5 Hz, 3H), 4,22 (dt, *J* = 39,9, 7,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 15,7, 7,8 Hz, 2H), 3,79 (d, *J* = 11,1 Hz, 3H), 3,70 (dd, *J* = 12,5, 9,0 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 17,7 Hz, 3H), 3,42 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,37 – 2,06 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 12,4, 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 41,4 Hz, 6H), 1,24 (s, 1H), 1,14 (dd, *J* = 10,0, 6,4 Hz, 3H).	473,30
1-((2S)-4-(4-amino-7-metil-5-((R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,63 (ddd, *J* = 26,2, 16,6, 10,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,16 (td, *J* = 16,7, 2,6 Hz, 1H), 5,88 – 5,49 (m, 2H), 4,44 – 3,96 (m, 2H), 3,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,52 (q, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 3H), 3,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 3H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,89 (q, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,80 (h, *J* = 8,1, 7,0 Hz, 3H), 1,27 (dt, *J* = 18,0, 6,3 Hz, 3H).	463,30

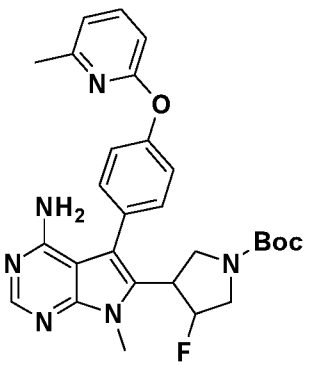
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-((2S)-4-(4-amino-7-metil-5-((S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,64 (td, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,28 – 6,03 (m, 1H), 5,87 – 5,58 (m, 2H), 4,16 (d, J = 74,3 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,27 (s, 4H), 1,89 (q, J = 6,7 Hz, 4H), 1,80 (q, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27 (dd, J = 21,1, 7,7 Hz, 3H).	463,35

Ejemplo 16

Esquema 13



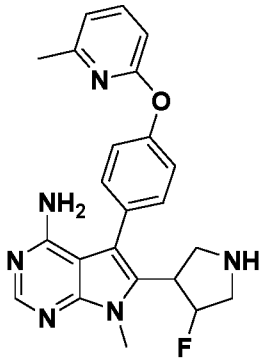
***terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato**



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0,39 mmol), DCM (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó DAST (74,8 mg, 0,46 mmol), y la solución fue agitada durante 3h a 0 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante

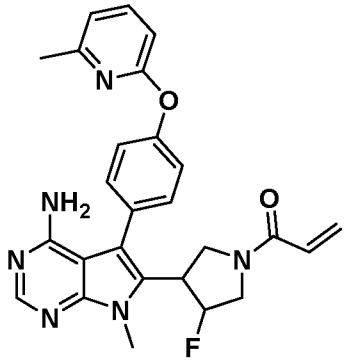
fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (127 mg, 63%) como un sólido amarillo.

6-(4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 2: Un vial de reacción resellable fue cargado con *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (127 mg, 0,24 mmol), DCM (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TFA (2 ml), y la solución fue agitada durante 1h a 25 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida con agua, se ajustó el valor del pH a 7 con Na_2CO_3 saturado, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep. La concentración al vacío dio como resultado 6-(4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (77 mg, 77%) como un sólido marrón.

1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (77 mg, 180 µmol), TEA (55,8 mg, 0,55 mmol) DCM (5ml) y una barra de agitación. Se agregó cloruro de acriloilo (13,2 mg.147 µmol), y la solución fue agitada durante 0,5 h a -35 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con MeOH, la mezcla resultante fue concentrada, el material crudo fue purificado por HPLC-prep. La liofilización dio como resultado 1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5,2 mg, 6%) como un sólido blanco amorfo.

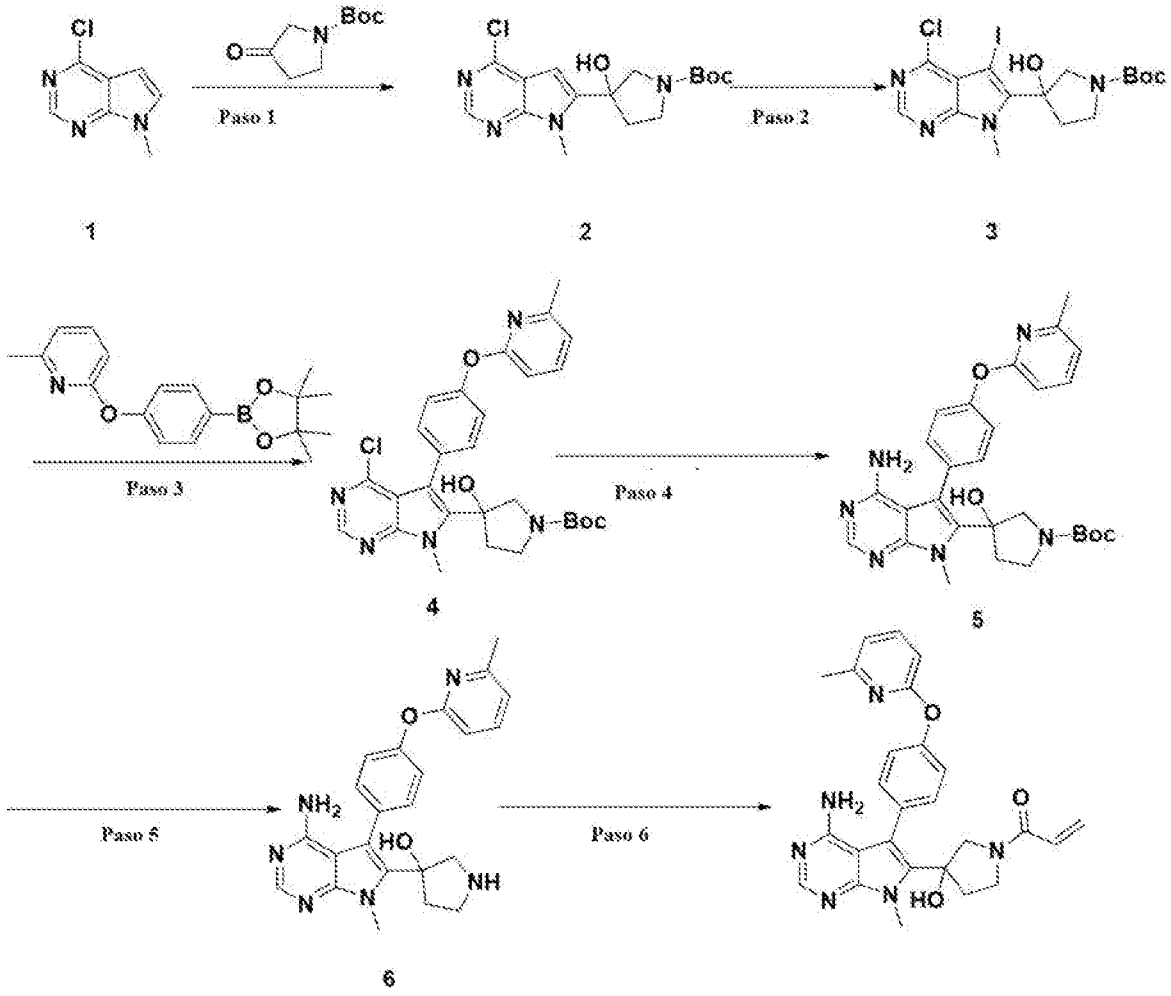
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 16 se indican en la tabla 15 a continuación.

Tabla 15. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

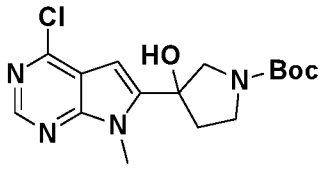
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN H (400 MHz, DMSO- $_6$) δ 8,46 (s, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,8, 4,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 3H), 7,18 (s, 2H), 7,06 (dd, *J* = 7,3, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (ddd, *J* = 50,2, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,07 (dt, *J* = 16,7, 2,8 Hz, 1H), 5,62 (td, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 5,46 (ddd, *J* = 52,8, 19,4, 4,3 Hz, 1H), 4,58 – 3,27 (m, 8H), 2,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H).	473,20

Ejemplo 17

Esquema 14

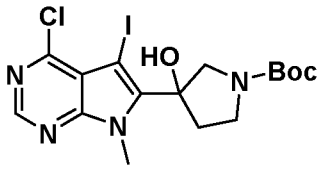


***terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato**



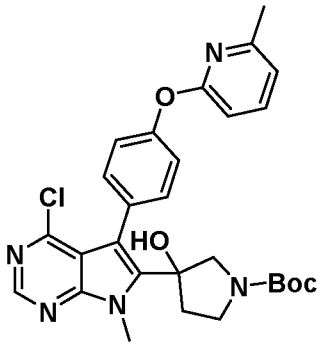
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 29,9 mmol), tetrahidrofurano (200 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó LDA (30 ml, 59,9 mmol) por goteo a -78 °C, y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a -78 °C. Se agregó *terc*-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (17 g, 89,8 mmol) en 100 ml de THF por goteo, la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla fue entibiada a temperatura ambiente. y la mezcla de reacción fue diluida con H_2O (300 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con soluciones salinas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con PE/EA=10/1). La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 3-(4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (2,20 g, 20,9%) como un sólido amarillo claro.

***terc*-butil 3-(4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato**



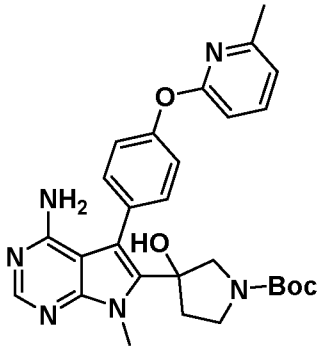
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-{4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (976 mg, 2,76 mmol), NIS (621 mg, 2,76 mmol), TFA (943 mg, 8,28 mmol) y una barra de agitación. Se agregó DCM (20 ml), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h bajo protección de nitrógeno. La mezcla fue enfriada con $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso (10 ml), y extraída con DCM (3* 40ml), la fase orgánica fue combinada y secada con Na_2SO_4 anhidro, concentrada bajo presión reducida, el producto crudo fue purificado por C18 Flash para obtener *terc*-butil 3-{4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (980 mg, 73,9%) como un sólido blanco

***terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato**



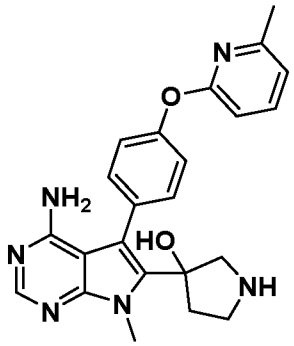
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil 3-{4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (800 mg, 1,67 mmol), 2-metil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (519 mg, 1,67 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (175 mg, 250 µmol) K_3PO_4 (1,06 g, 5,01 mmol) y una barra de agitación. Se agregó DMF/H_2O (25 ml), y la solución fue agitada a 50 °C durante 1 hora. La mezcla fue diluida con EtOAc(100 ml), y lavada con agua (3* 50 ml), la fase orgánica fue concentrada y el producto crudo fue purificado por C18 flash y purificado adicionalmente por TLC-prep con acetato de etilo : PE = 2: 1 para obtener *terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (140 mg, 15,6%) como un sólido amarillo claro.

***terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato**



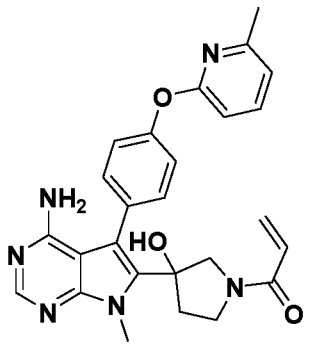
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (120 mg, 223 µmol), NH_3H_2O (1,82 g, 52,0 mmol), y una barra de agitación. Se agregó dioxano (1,5 ml), se selló el tubo y la solución fue agitada a 100 °C durante 10 horas. La mezcla fue concentrada y el producto crudo fue purificado por C18 flash para obtener *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (62,4 mg, 54,2%) como un aceite amarillo claro.

3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-ol



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (80,0 mg, 154 µmol), TFA (52,6 mg, 462 µmol), y una barra de agitación. Se agregó DCM (25 ml), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla fue diluida con agua, y se ajustó el pH a 7 con Na_2CO_3, la mezcla fue extraída con DCM (8* 40 ml), la fase orgánica fue concentrada y el producto crudo 3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-ol (60,0 mg, 93,6%) fue usado para el siguiente paso sin purificación.

1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-ol (40 mg, 96,0 µmol), TEA (29,0 mg, 288 µmol), DCM (15 ml) y una barra de agitación. Se agregó prop-2-enoil cloruro (6,95 mg, 76,8 µmol, 3,4 ml), y la solución fue agitada a -45 °C durante 0,5 hora. La mezcla fue enfriada con MeOH, y el solvente fue removido, el producto crudo fue purificado por HPLC(Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 19*250mm.5um) para obtener 1-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (10,5 mg, 23,2%) como un sólido blanco.

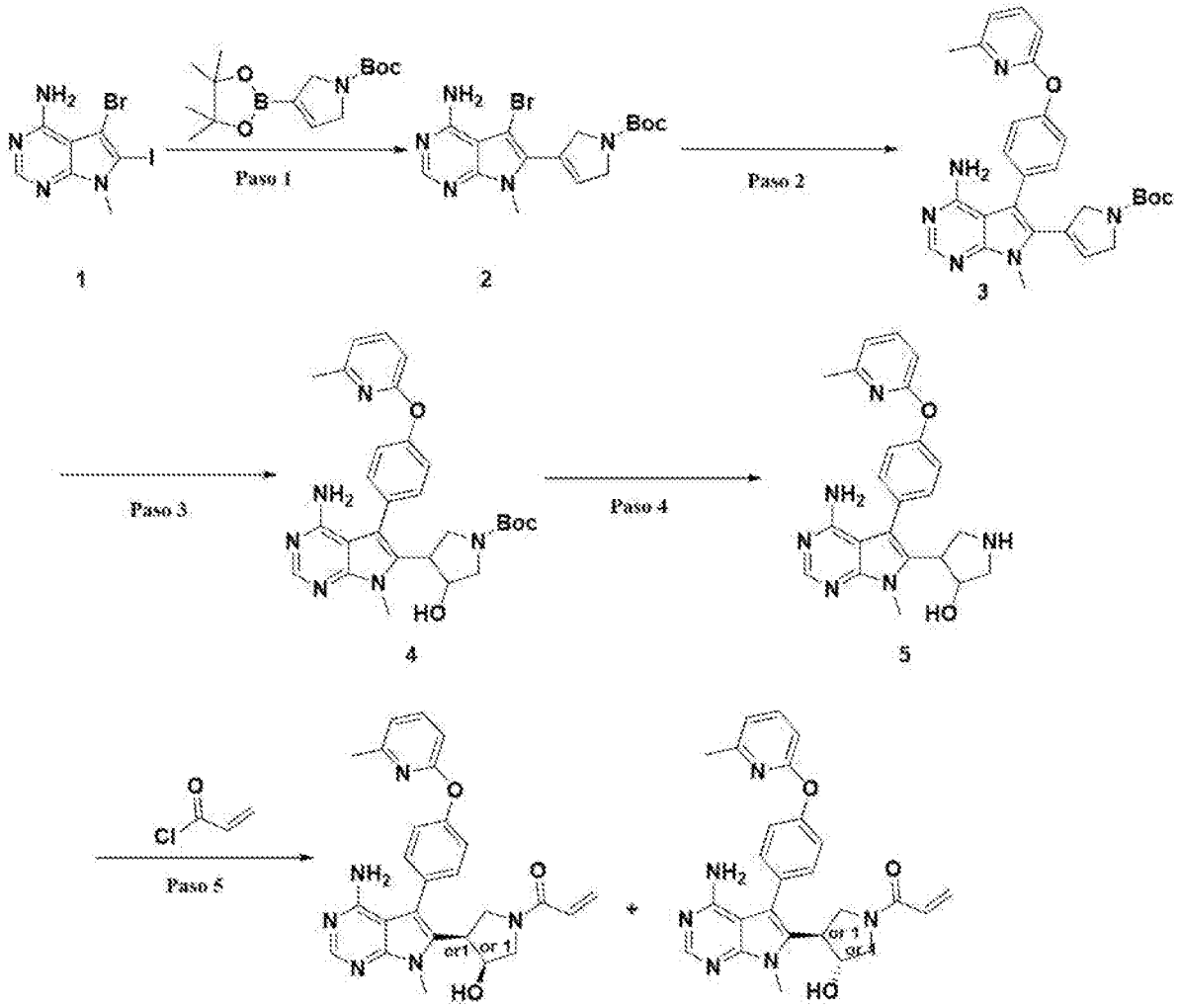
Los datos de caracterización para el compuesto preparado de acuerdo con los métodos del ejemplo 17 se proporcionan en la tabla 16 a continuación.

Tabla 16. Compuesto a modo de ejemplo

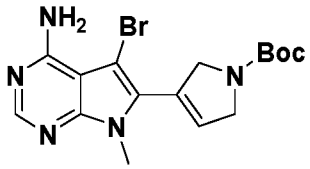
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,43(m, 2H), 7,24 – 7,21(m, 2H), 7,04 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 – 6,25 (m, 1H), 6,15 – 6,05(m, 1H), 5,88 – 5,83 (m, 1H), 5,65 – 5,59 (m, 1H), 3,96 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,36 – 2,30 (m, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,16 – 1,88 (m, 1H).	471,20

Ejemplo 18

Esquema 15

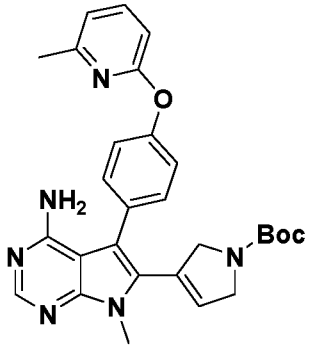


***terc*-butil 3-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato**



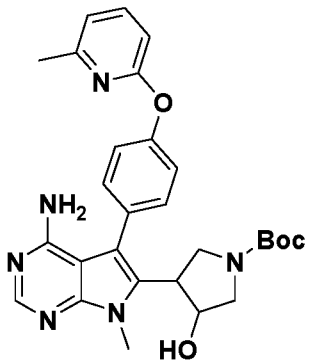
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-6-yodo-7-metilpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3 g, 8,50 mmol), *terc*-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato (3,01 g, 10,20 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (982 mg, 850 µmol), K_3PO_4 (5,41 g, 25,5 mmol) y una barra de agitación. Se agregó dimetilformamida/agua (40 ml, v/v=16: 1), y la solución fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 3-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (2 g, 60%) como un sólido amarillo.

terc-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato



Paso 2: Un vial de reacción resellable fue cargado con *terc*-butil 3-[4-amino-5-bromo-7-metilpirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato (600 mg, 1,52 mmol), 2-metil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (568 mg, 1,83 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (99 mg, 152 µmol), K_3PO_4 (0,97 g, 4,56 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF : agua=16: 1 (10 ml), y la solución fue agitada durante 3h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-[4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato (510 mg, 67%) como un sólido blanquecino.

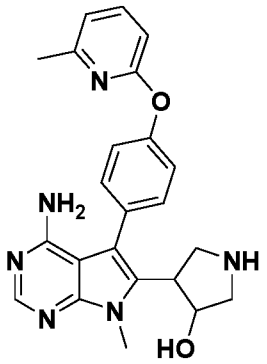
terc-butil 3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato



Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-[4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato (450 mg, 0,90 mmol), THF (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó BH3-THF (9,03 ml, 9,03 mmol, 1M en THF) a 0 °C, y la solución fue agitada durante 2h a temperatura ambiente. Luego se agregó NaOH (9,03 ml, 9,03 mmol, 1M en H_2O) y H_2O2 (0,21 ml, 30% en agua) y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con agua,, y se ajustó el valor del pH a 7 con HCl (2M), extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-[4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (160 mg, 34%) como un sólido

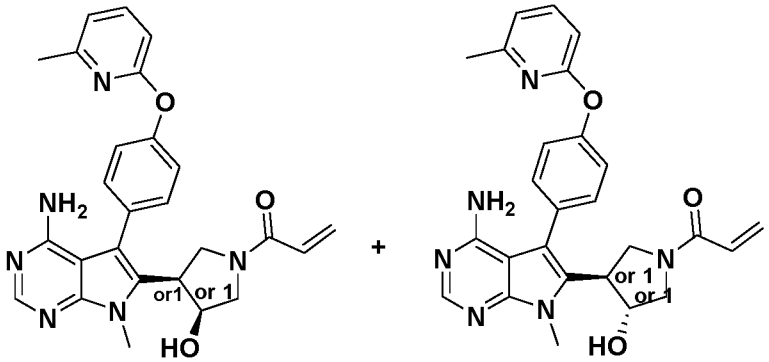
marrón amorfo.

4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-ol



Paso 4: Un vial de reacción resellable fue cargado con *terc*-butil 3-(4-amino-7-metil-5-[4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (160 mg, 0,31 mmol), DCM (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TFA (2 ml), y la solución fue agitada durante 1h a 25 °C. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida con agua, se ajustó el valor del pH a 7 con Na_2CO_3 saturado, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep. La concentración al vacío dio como resultado 4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-ol (100 mg, 78%) como un sólido marrón.

1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona

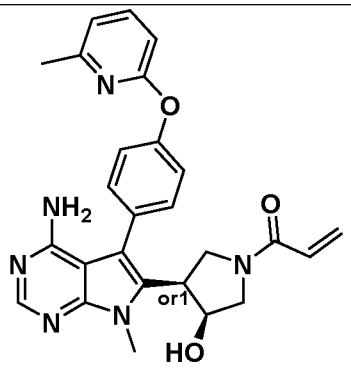
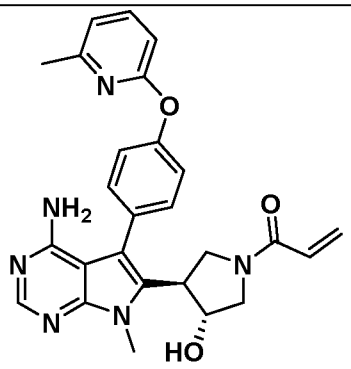


1 2

Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con4-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-ol (82 mg, 170 µmol), TEA (52,8 mg, 0,52 mmol) DCM (5ml) y una barra de agitación. Se agregó cloruro de acriloilo (12,8 mg.142µmol), y la solución fue agitada durante 0,5 h a -35 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con MeOH, la mezcla resultante fue concentrada, el material crudo fue purificado por HPLC-prep (Columna: Xselect CSH OBD Column 30*150mm 5um, n; Fase Móvil A: Agua (0,1%FA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 5 B a 27 B en 7 min; 220 nm; RT1: 6,10,6,80; RT2). La liofilización dio como resultado 1-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona(47,4 mg, 57%) que incluye: 1 (19,1 mg) como un sólido blanco amorfo, y 2 (28,3 mg) como un sólido blanco.

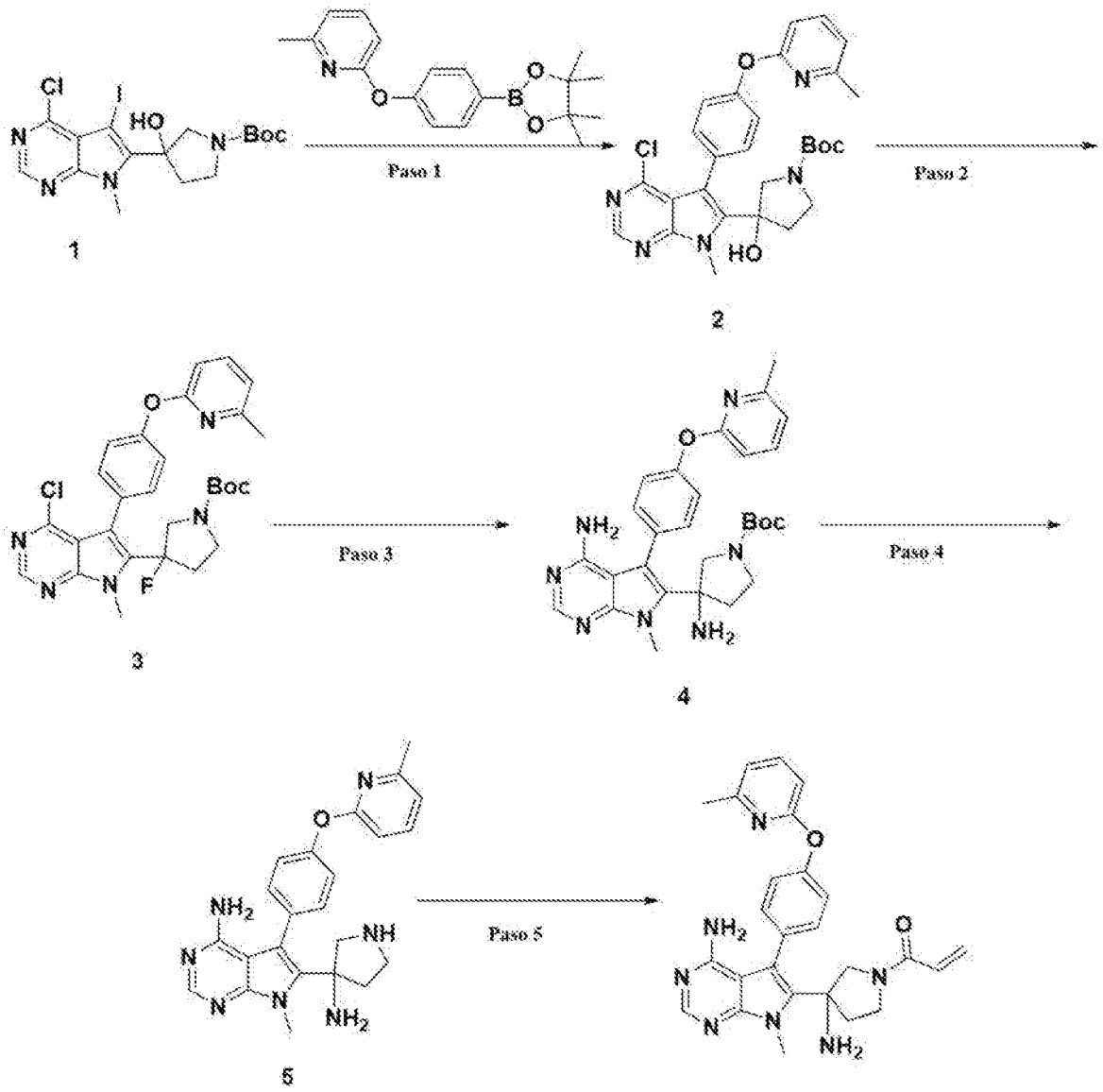
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 18 se indican en la tabla 17 a continuación.

Tabla 17. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-((3R,4S)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,8, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,41 (ddd, *J* = 59,1, 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,18 – 5,98 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 18,5, 7,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,42 – 3,08 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).	471,30
1-((3R,4R)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (td, *J* = 7,8, 3,7 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 9,4, 6,7, 2,9 Hz, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (ddd, *J* = 104,5, 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,18 – 5,90 (m, 2H), 5,63 (ddd, *J* = 26,1, 10,2, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,93 – 3,78 (m, 1H), 3,71 – 3,22 (m, 3H), 2,38 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 2,34 – 2,10 (m, 1H), 2,00 (dt, *J* = 38,0, 10,5 Hz, 1H).	471,30

Ejemplo 19

Esquema 16

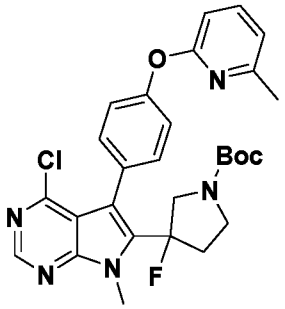


***terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato**

Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil 3-(4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (700 mg, 1,46 mmol), 2-metil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (546 mg, 1,75 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (102 mg, 146 µmol) K_3PO_4 (929 mg, 4,38 mmol) y una barra de agitación. Se agregó DMF/H_2O (25 ml), y la solución fue agitada a 50 °C durante 1 hora. La mezcla fue diluida con EtOAc(100 ml), y lavada con agua (3* 50 ml), la fase orgánica fue concentrada y el producto crudo fue purificado por

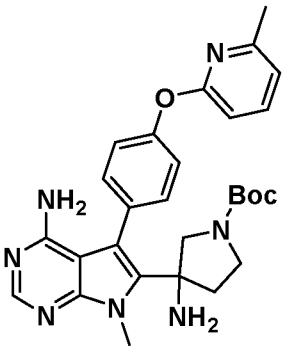
C18 flash y purificado adicionalmente por TLC-prep con EA: PE = 2: 1 para obtener *terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 18,7%) como un sólido amarillo claro.

***terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato**



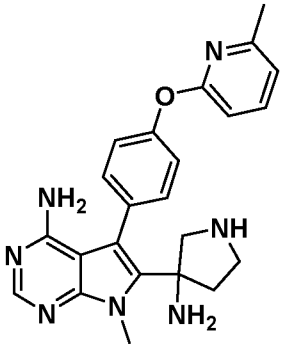
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (90,0 mg, 167 µmol), DAST (4,00 mg, 24,8 µmol), y una barra de agitación. Se agregó diclorometano (10 ml), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue enfriada con $NaHCO_3$ acuoso (10ml) y extraída con DCM(30ml) 3 veces, las fases orgánicas fueron concentradas, el producto crudo fue purificado por TLC-prep (PE: EA= 1: 1) para obtener *terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato (40,0 mg, 44%) como un sólido marrón.

***terc*-butil 3-amino-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carboxilato**



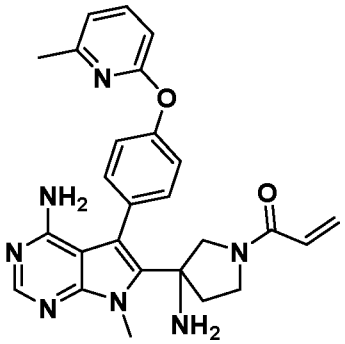
Paso 3: Se cargó un tubo sellado con *terc*-butil 3-(4-cloro-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato (40,0 mg, 74,3 µmol), NH_3H_2O/ 1,4-dioxano (46ml,v/v=1: 1) y una barra de agitación, el tubo fue sellado y la mezcla fue agitada durante 18h a 100 °C. La mezcla fue concentrada y el producto crudo fue purificado por C18 FLASH para obtener *terc*-butil 3-amino-3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carboxilato (26,0 mg, 68%) como un aceite amarillo

6-(3-aminopirrolidin-3-il)-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil 3-amino-3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidina-1-carboxilato (26,0 mg, 50,4 µmol), TFA/DCM(5 ml, v/v=1: 2) y una barra de agitación, la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue concentrada y el producto crudo fue purificado por C18FLASH para obtener 3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-amina (15,0 mg, 72%) como un aceite amarillo.

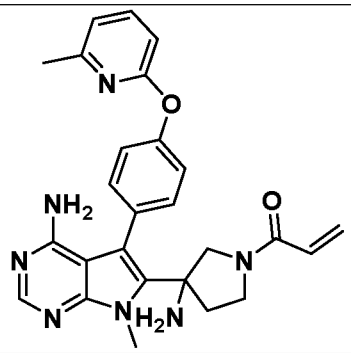
1-(3-amino-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-3-amina (15,0 mg, 36,1 µmol), prop-2-enoil cloruro (2,60 mg, 28,8 µmol), TEA (10,9 mg, 108 µmol) y una barra de agitación. Se agregó diclorometano (1 ml), y la solución fue agitada a -65 °C durante 0,5 hora. La mezcla fue enfriada con MeOH, y concentrada bajo presión reducida, el producto crudo fue purificado por HPLC (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm.5um ; Fase Móvil A: sin definir, Fase Móvil B: sin definir; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 2 B a 22 B en 8 min; 220 nm) para obtener 1-[3-amino-3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (3,00 mg, 18%) como un sólido blanco.

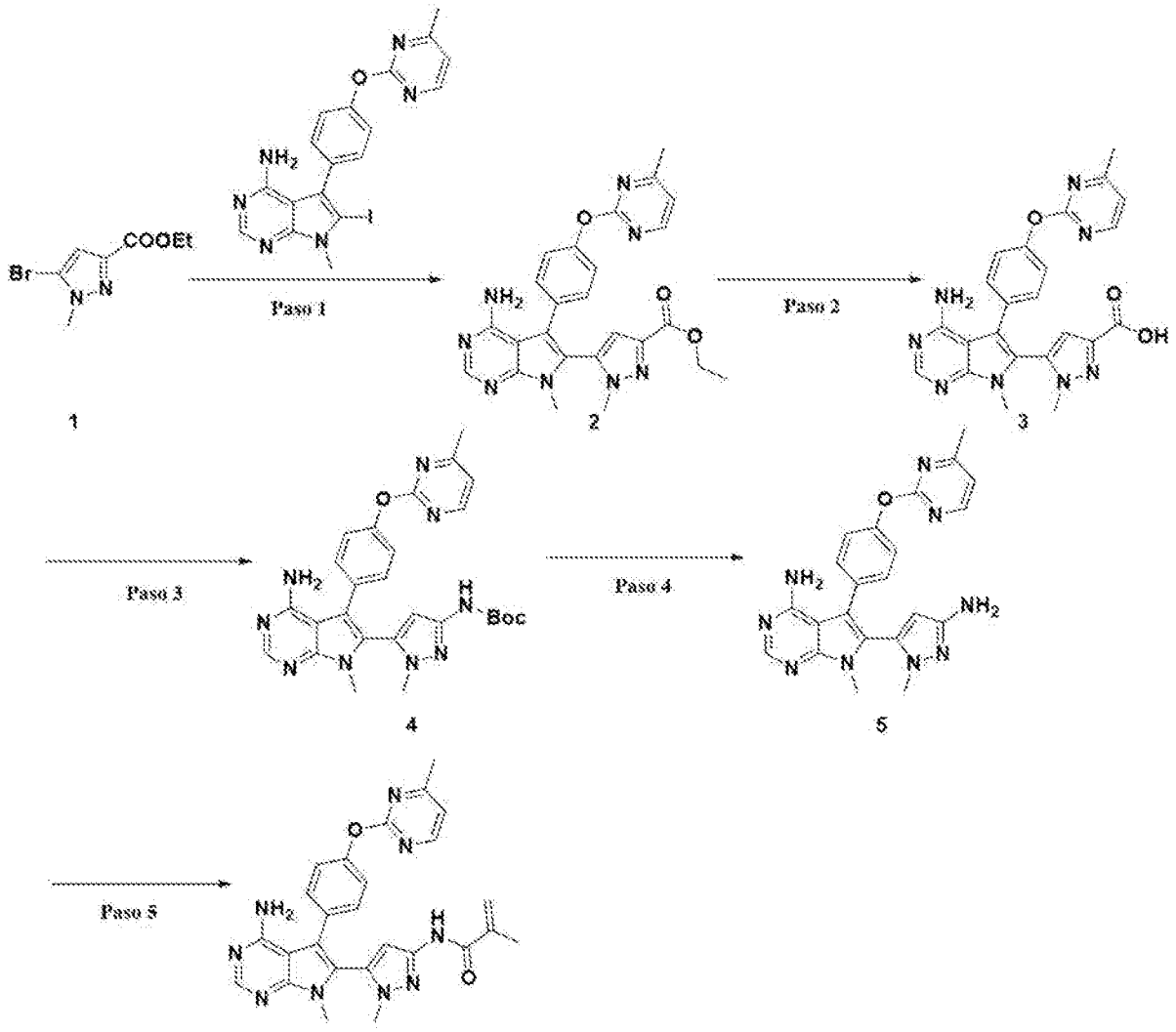
Los datos de caracterización para el compuesto preparado de acuerdo con los métodos del ejemplo 19 se proporcionan en la tabla 18 a continuación.

Tabla 18. Compuesto a modo de ejemplo

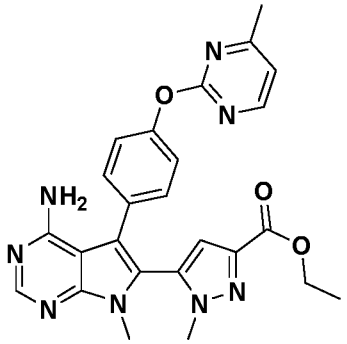
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(3-amino-3-(4-amino-7-metil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,58 – 6,51 (m, 1H), 6,28 – 6,17 (m, 1H), 6,14 – 6,03 (m, 1H), 5,66 – 5,54 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,80 – 3,57 (m, 2H), 3,53 – 3,37 (m, 2H), 2,44 – 2,24 (m, 4H), 2,17 – 1,95 (m, 2H).	470,25

Ejemplo 20

Esquema 17



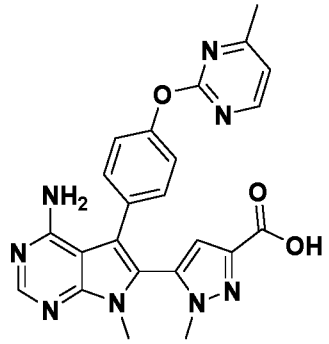
Etil 5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (610 mg, 2,4 mmol), etil 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (464 mg, 2 mmol) 6-yodo-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (916 mg, 2 mmol), K_3PO_4 (1,27 g, 6 mmol), DMF/H_2O (8: 1, 10 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 4 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada en vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna C18 (Fase Móvil A: Agua (0,05%TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 30 ml/min; Gradiente: 0 B% a 45 B% en 25 min; 254 nm;) para obtener etil 5-(4-amino-7-metil-5-(4-

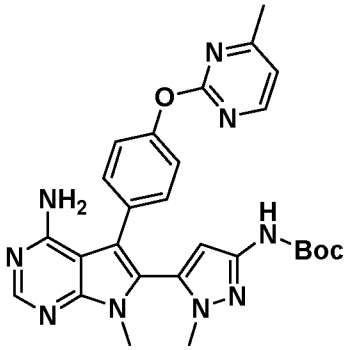
((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (100 mg, 10%) como un sólido blanquecino.

Ácido 5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



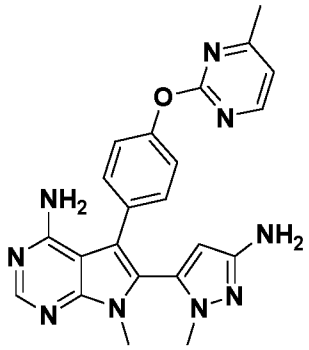
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con etil 5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (550 mg, 1,14 mmol), NaOH(136 mg, 3,40 mmol), MeOH (10 ml), H_2O (5 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y se ajustó el pH a 3 con HCl (1N), filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener ácido 5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (350 mg, 67%) como un sólido blanquecino.

***terc*-butil (5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamato**



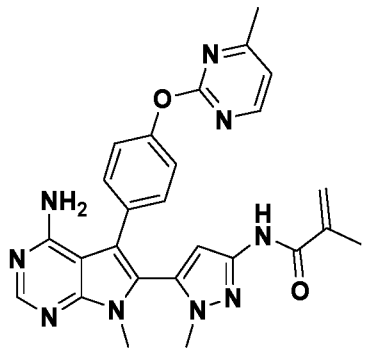
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (310 mg, 0,68 mmol), DPPA (280 mg, 1,02 mmol), TEA (138 mg, 1,36 mmol), DMSO/tBuOH (1: 2, 24 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 4 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna C18 (Fase Móvil A: Agua (0,05%TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 30 ml/min; Gradiente: 0 B% a 60 B% en 35 min; 254 nm;) para obtener (5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamato (60 mg, 8,3%) como un sólido blanquecino.

6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-cloro-4-metilpirimidina (60 mg, 0,11 mmol), TFA (0,4 ml), DCM (4 ml) y una barra de agitación. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada y disuelta con DCM (20 ml), lavada con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución salina, secada sobre Na_2SO_4, evaporada en vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna C18 (Fase Móvil A: Agua (0,05%TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 30 ml/min; Gradiente: 0 B% a 60 B% en 35 min; 254 nm;) para obtener 6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (35 mg, 74%) como un sólido amarillo.

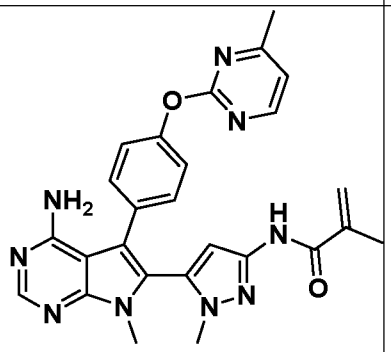
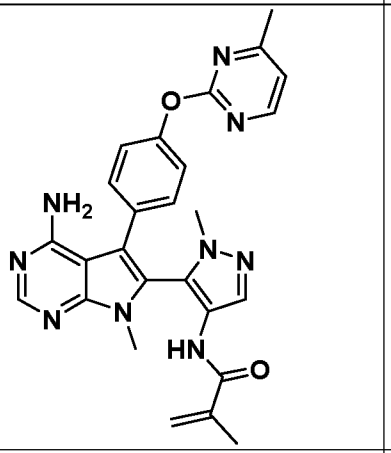
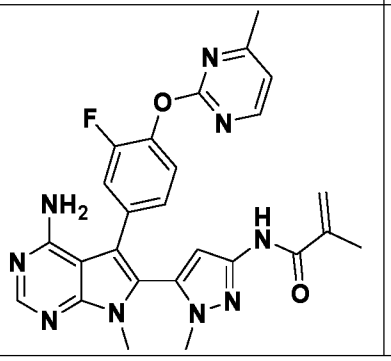
N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metacrilamida



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,16 mmol), Na_2CO_3 (34 mg, 0,32 mmol), ACN (20 ml) y una barra de agitación. Se agregó metacriloil cloruro (14,6 mg, 0,14 mmol) por goteo a -30 °C, y la mezcla fue agitada durante 1 hora. Luego la mezcla fue enfriada con MeOH a -30 °C, y diluida con agua (10 ml), extraída con DCM (20 ml *3), la fase orgánica fue combinada y lavada con solución salina dos veces, secada sobre Na_2SO_4, concentrada en vacío, el residuo fue purificado por HPLC y la liofilización dio como resultado N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metacrilamida (12,5 mg, 15%) como un sólido blanco.

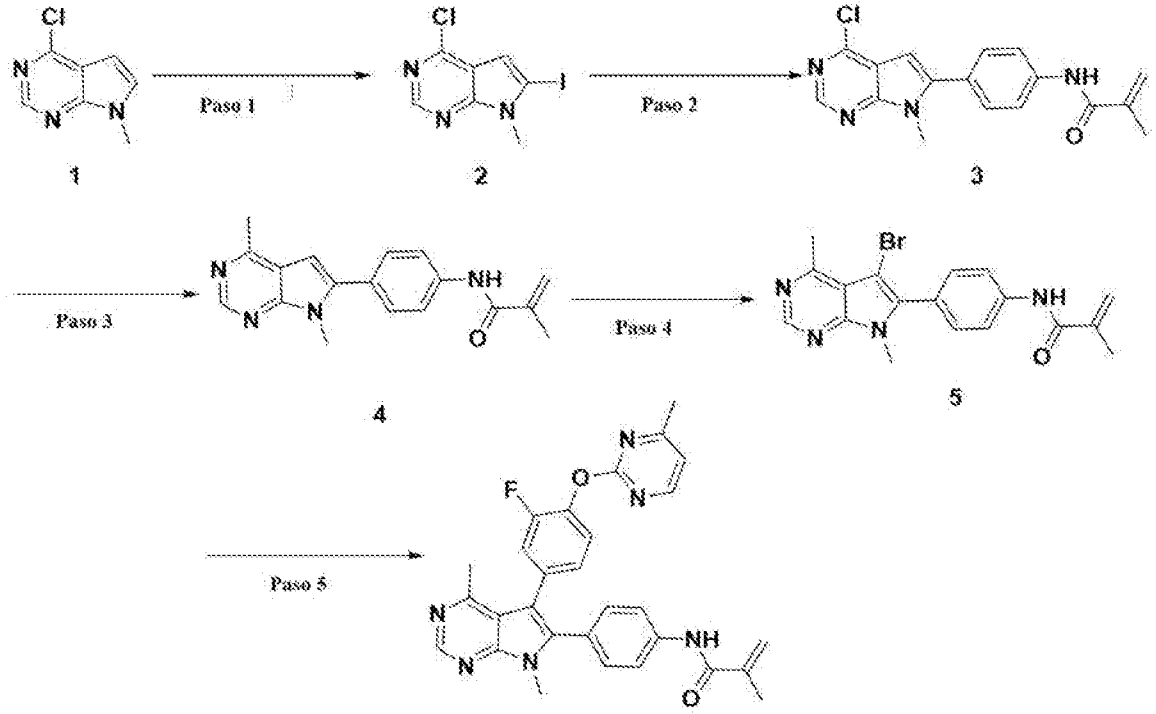
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 20 se indican en la tabla 19 a continuación.

Tabla 19. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

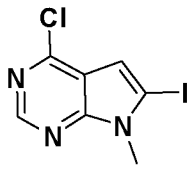
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,48(d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H),7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,87(s,1H), 5,49 (s, 1H), 3,59(s, 3H), 3,27(s, 3H),2,41(s, 3H), 1,93(s, 3H).	496,10
N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47(d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H),7,22 – 7,15 (m, 3H), 5,60(s,1H), 5,41 (s, 1H), 3,51(s, 3H), 3,27(s, 3H),2,41(s, 3H), 1,92(s, 3H).	496,15
N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,54 – 5,46 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	514,20

Ejemplo 21

Esquema 18

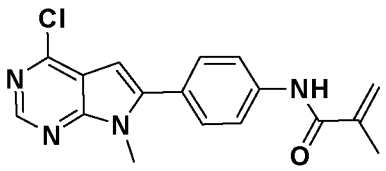


4-cloro-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



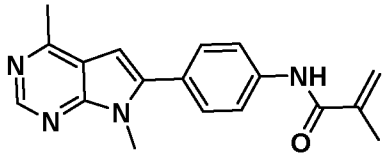
Paso 1: Un matraz de tres bocas se cargó con 4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3 g, 17,96 mmol), THF (50 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó LDA (13,5 ml, 26,9 mmol) por goteo a -78°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a -78°C. Luego se agregó I2 (5,9 g, 23,3 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1h a -78°C. La mezcla fue enfriada con agua, extraída con EA, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con DCM/MeOH (50: 1 ~ 10: 1) para obtener 4-cloro-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina(4 g, 76%) como un sólido amarillo.

N-(4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida



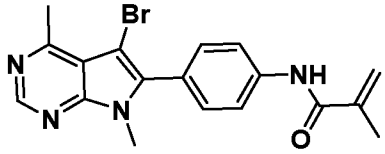
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 3,4 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida (1,2 g, 4,1 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,5 g, 6,2 mmol), K_3PO_4 (2,16 g, 10,2 mmol), DMF/H_2O (16: 1, 20 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 50 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con EA, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con DCM/MeOH (100: 1 ~ 10: 1) para obtener N-(4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (700 mg, 70%) como un sólido amarillo.

N-(4-(4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida



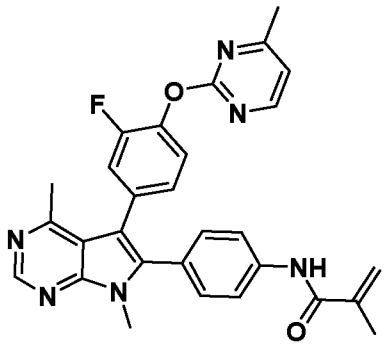
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (0,7 g, 2,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,26 g, 0,23 mmol), DMF (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó $Zn(CH_3)_2$ (1 M, 3,45 ml 3,45 mmol). La mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con DCM/MeOH (100: 1 ~ 10: 1) para obtener N-(4-(4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (400 mg, 57%) como un sólido marrón.

6-yodo-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-(4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida (0,4 g, 1,3 mmol), DCM (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (7,43 g, 1,3 mmol). La mezcla fue agitada durante 1 hora. La reacción La reacción fue enfriada con solución acuosa de $NaHSO_3$ saturada hasta llevar el pH a 8-9, extraída con DCM (100 ml *3), la fase orgánica fue combinada y lavada con solución salina dos veces, secada con Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue disuelto con ACN (25 ml), y filtrado, la torta de filtración fue lavada con ACN, secada bajo presión reducida para obtener 6-yodo-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (340 mg, 67%) como un sólido blanquecino.

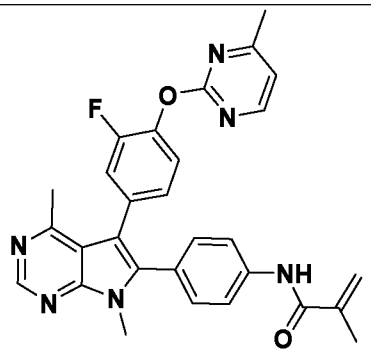
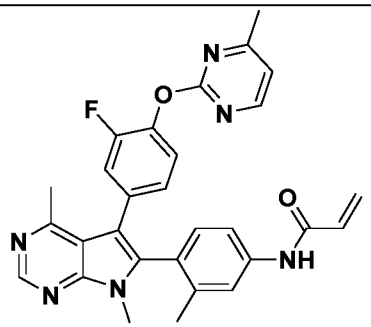
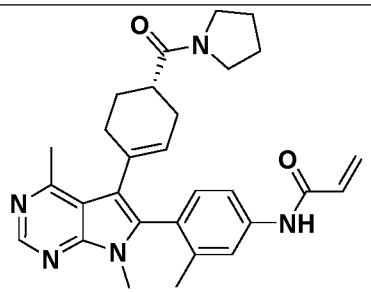
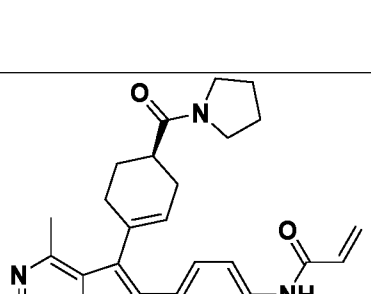
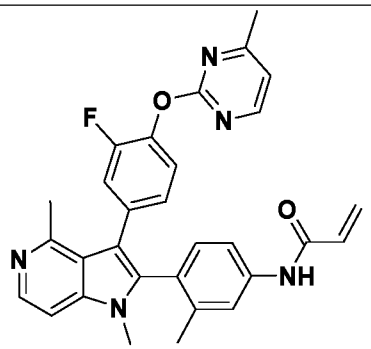
N-(4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)metacrilamida

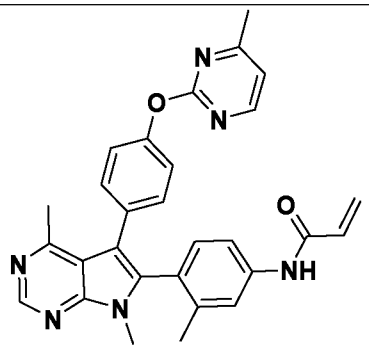
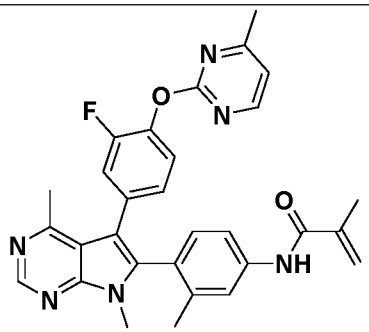
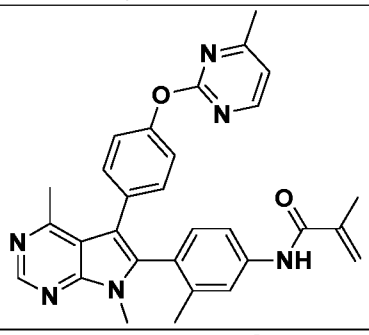
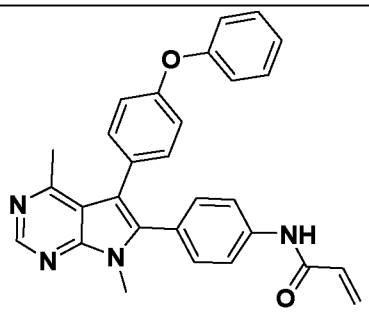
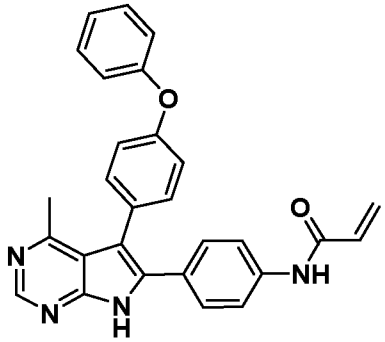


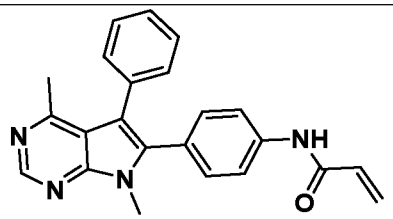
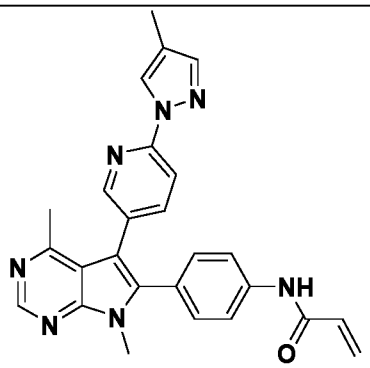
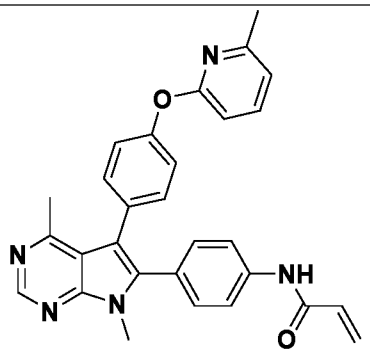
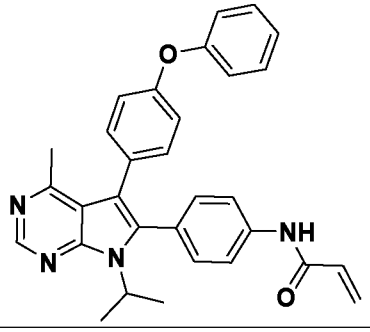
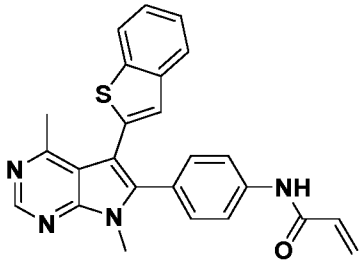
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-yodo-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (340 mg, 0,88 mmol), 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-4-metilpirimidina (330 mg, 1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (66 mg, 0,09 mmol), K_3PO_4 (560 mg, 2,64 mmol), DMF/H_2O (16: 1, 10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por HPLC-prep para obtener 6-(4-aminofenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (46,6 mg, 10,4%) como un sólido blanco.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 21 se indican en la tabla 20 a continuación.

Tabla 20. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 4H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,40 (d, J = 11,0 Hz, 6H), 1,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	509,20
N-(4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)10,24 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,41 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 2,00 (s, 3H).	509,35
(S)-N-(4-(4,7-dimetil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)10,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 4,9, 2,1 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 10,7, 8,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,47-3,39 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,07 (t, J = 3,8 Hz, 4H), 1,85 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,74 (p, J = 6,5 Hz, 3H), 1,49-1,41 (m, 1H).	484,45
(R)-N-(4-(4,7-dimetil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)10,28 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 10,6, 8,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,70-5,61 (m, 1H), 3,42 (s, 4H), 3,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,18 (d, J = 10,3 Hz, 0H), 2,06 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 1,85 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,74 (p, J = 6,7 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 12,9 Hz, 1H).	484,45
N-[4-(3-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-1.4-dimetil-1H-pirrolo[3.2-c]piridin-2-il)-3-metilfenil]prop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 12,2, 8,6 Hz, 3H), 7,15 (dd, J = 17,4, 6,6 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,36 – 6,09 (m, 1H), 5,78 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).	508,25

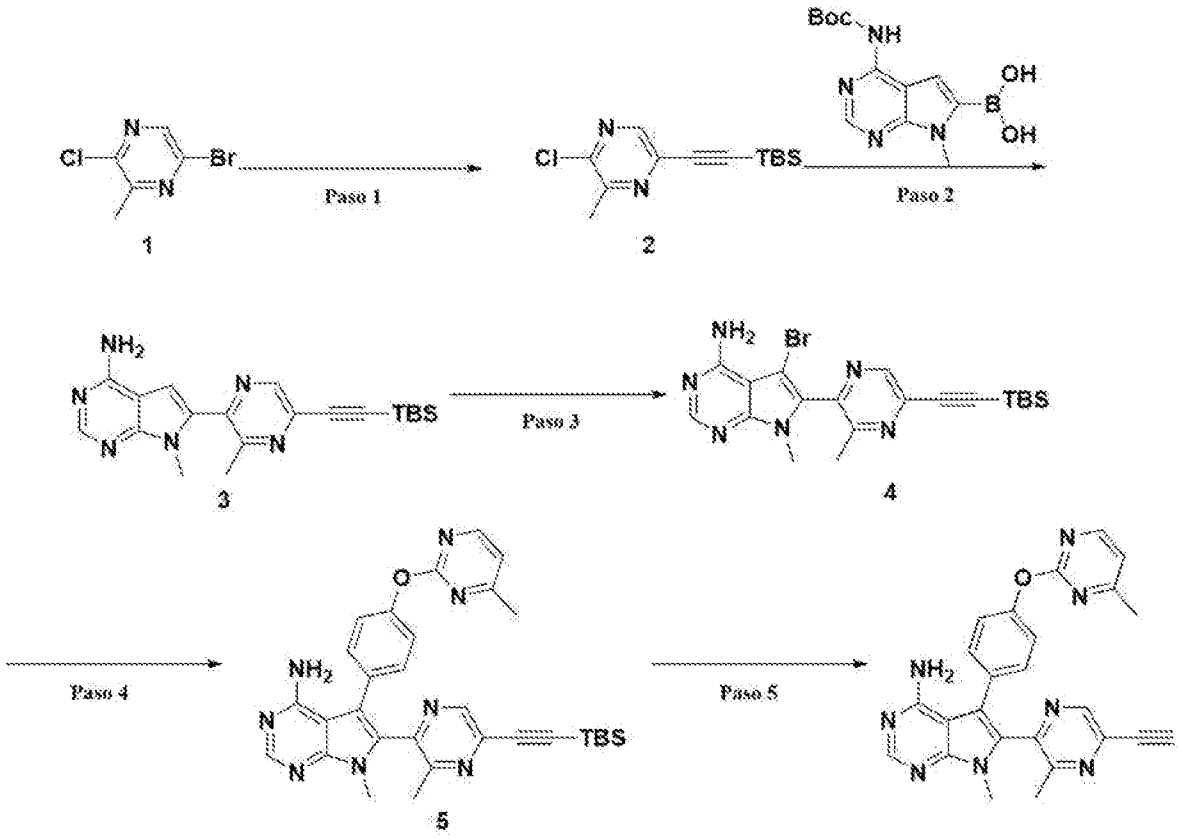
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4,7-dimetil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6)10,22 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J =17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,39 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 1,99 (s, 3H).	491,35
N-[4-(5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil]-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65–7,61 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32– 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,16– 7,10 (m, 1H), 5,81 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,97 -1,91 (m, 3H).	523,35
N-[4-(4,7-dimetil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil]-2-metilprop-2-enamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,50 – 7,27 (m, 3H), 7,18 – 6,92 (m, 3H), 5,80 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).	505,35
N-(4-(4,7-dimetil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,28 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,45 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,1, 2,0 Hz, 0H), 5,79 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	461,30
N-(4-(4-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,46 (s, 1H), 8,52 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22-7,98 (m, 4H), 7,96-7,76 (m, 4H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17,1, 2,3 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,18 (s, 4H), 3,05 (s, 2H).	447,30

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4,7-dimetil-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 7H), 6,43 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	369,20
N-(4-(4,7-dimetil-5-(6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,37 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,43 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (d, J = 1,0 Hz, 3H).	450,30
N-(4-(4,7-dimetil-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 5,78 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).	476,15
N-(4-(7-isopropil-4-metil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 4H), 7,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 4,43 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	489,15
N-(4-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,42-7,29 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	425,25

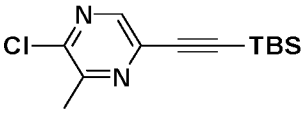
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).	411,15

Ejemplo 22

Esquema 19

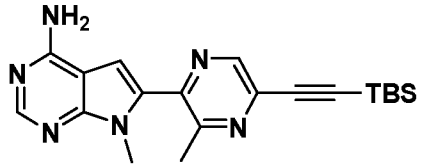


5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2-cloro-3-metilpirazina



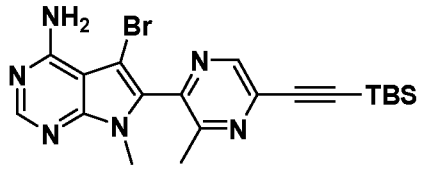
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2-cloro-3-metilpirazina (1 g, 4,82 mmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (810 mg, 5,78 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (675 mg, 964 µmol), CuI (364 mg, 1,92 mmol), TEA (2,43 g, 24,1 mmol) y una barra de agitación. Se agregó dimetilformamida (20 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2-cloro-3-metilpirazina (1 g, 77%) como un aceite amarillo.

6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



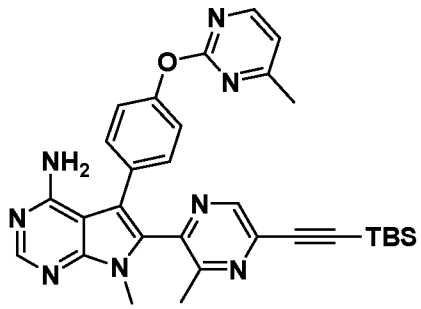
Paso 2: Un vial de reacción resellable fue cargado con 5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2-cloro-3-metilpirazina (600 mg, 2,24 mmol), ácido (4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)borónico (1,30 g, 4,48 mmol), G3-X-phos (189 mg, 224 µmol), Xphos (213 mg, 448 µmol) Xphos (213 mg, 448 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano : agua =16: 1 (20 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 70%) como un blanquecino sólido amorfo.

5-bromo-6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



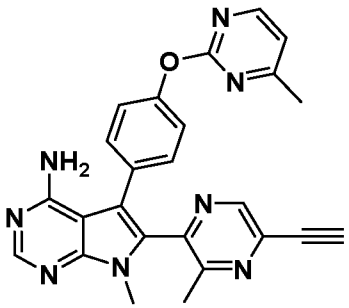
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,32 mmol), Dimetilformamida (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (234 mg, 1,32 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 82%) como un blanquecino sólido amorfo.

6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 4: Un vial de reacción resellable fue cargado con 4-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirimidina (374 mg, 1,20 mmol), 5-bromo-6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (460 mg, 1,00 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (73,1 mg, 100 µmol), Cs_2CO_3 (975 mg, 3,00 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano : agua =16: 1 (10 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep. La concentración al vacío dio como resultado 6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 73%) como un sólido blanquecino amorfo.

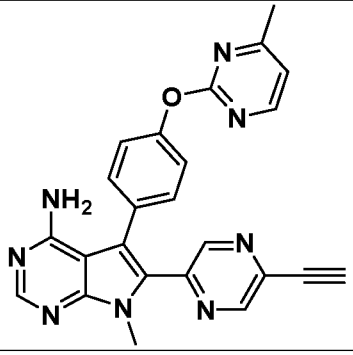
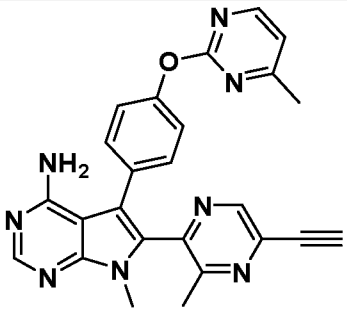
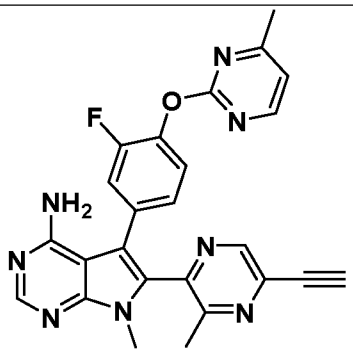
6-(5-etinil-3-metilpirazin-2-il)-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

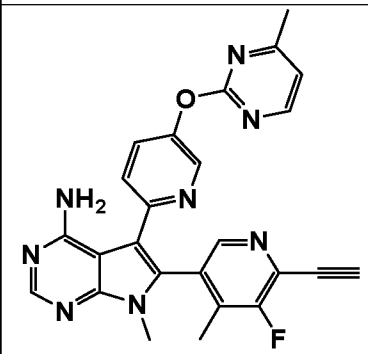
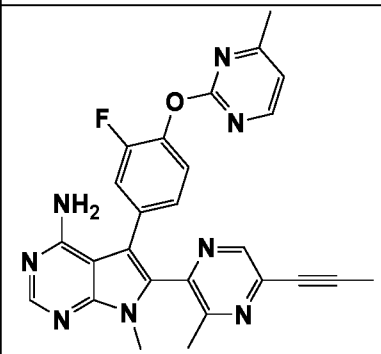
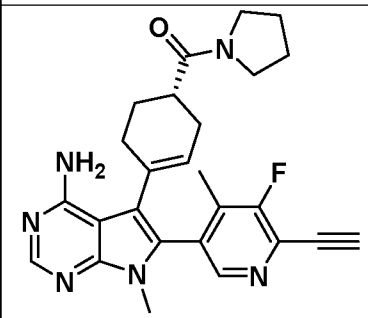
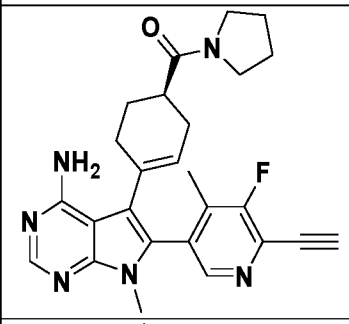
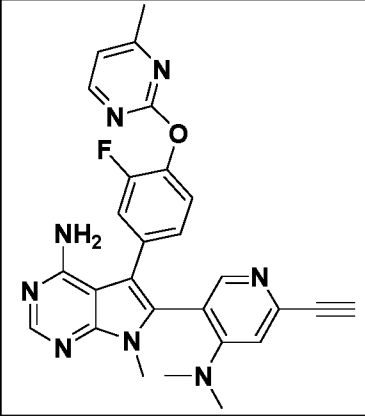


Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{5-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-metilpirazin-2-il}-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (480 mg, 852 µmol), CsF (387 mg, 2,55 mmol) y una barra de agitación. Se agregó THF (10 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue filtrada, lavada con DCM, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep. La liofilización dio como resultado 6-(5-etinil-3-metilpirazin-2-il)-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (260 mg, 68%) como un sólido blanquecino amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 22 se indican en la tabla 21 a continuación.

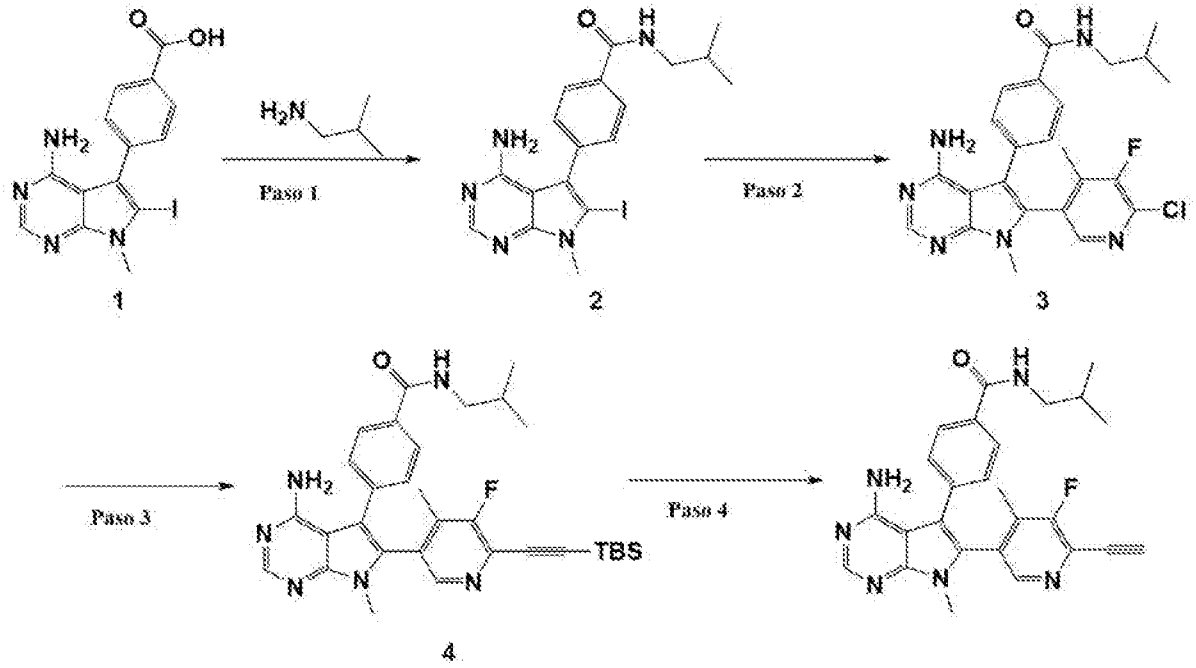
Tabla 21. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(5-etinilpirazin-2-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 – 8,20 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	435,30
6-(5-etinil-3-metilpirazin-2-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,20 -7,12 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,98 -1,94 (m, 3H).	449,20
6-(5-etinil-3-metilpirazin-2-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 5,0 Hz,2H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	467,15

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5 fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H).	467,30
5-(3-fluoro-4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-6-(3-metil-5-(prop-1-ynil)pirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (d, J = 0,6 Hz, 3H).	481,15
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,21 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 2,85 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 2,21 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,77 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 2H).	459,30
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 5,83 (dd, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 3,55 (dtd, *J* = 10,2, 6,6, 3,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,43 (ddt, *J* = 9,2, 6,5, 3,7 Hz, 2H), 2,86 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,21 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 3H), 2,12 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,79 (p, *J* = 6,9, 6,4 Hz, 2H).	459,30
6-(4-(dimetilamino)-6-etinilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,14(s,1H), 4,25 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).	495,20

Ejemplo 23

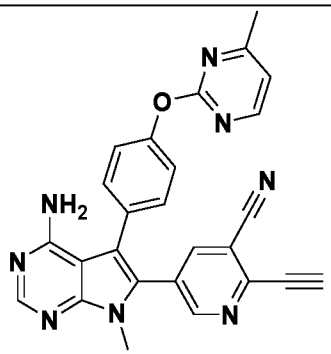
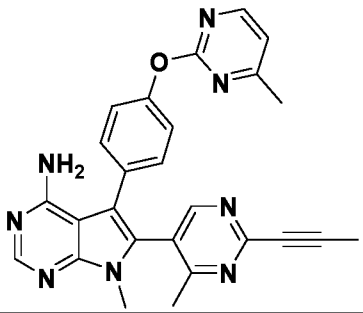
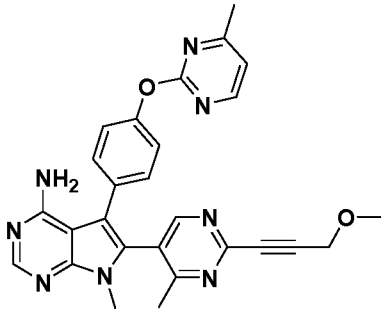
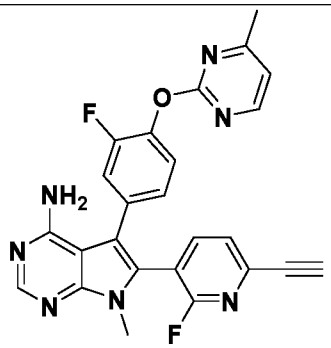
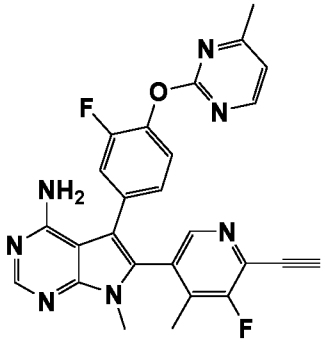
Esquema 20

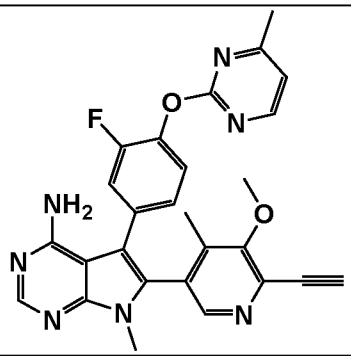
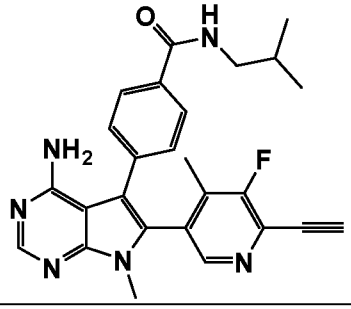
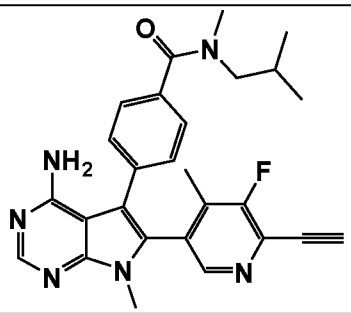
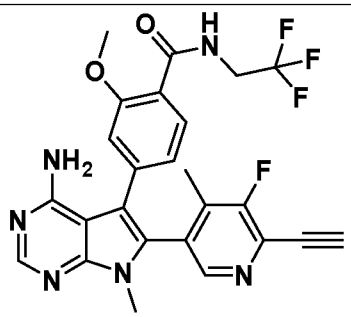
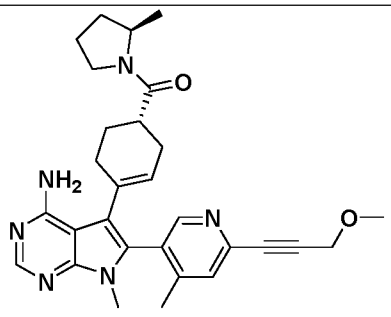


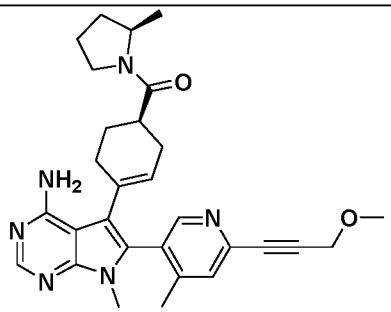
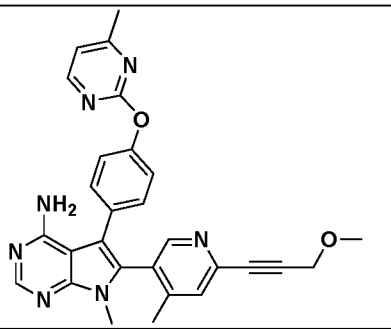
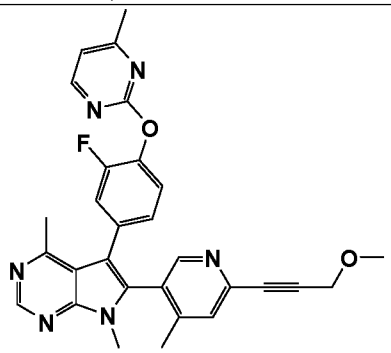
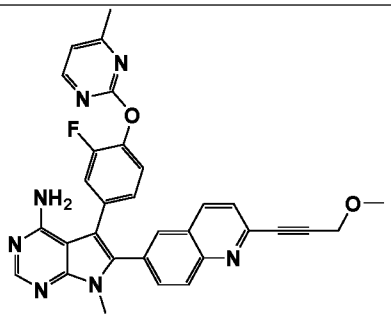
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 23 se indican en la tabla 22 a continuación.

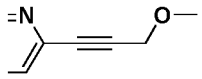
Tabla 22. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
7-metil-6-(4-metil-2-vinilpirimidin-5-il)-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H),6,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	451,10
7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(2-(prop-1-in-1-il)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 2H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,89 (d, J = 103,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	449,15

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilnicotinonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	459,10
7-metil-6-(4-metil-2-(prop-1-in-1-il)pirimidin-5-il)-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 – 7,13 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (d, J = 3,2 Hz, 6H).	463,35
6-(2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,36 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	493,15
6-(6-etinil-2-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (s, 1H).	470,25
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H(300 MHz, DMSO-d6) 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,97 (d, J = 2,2 Hz, 3H).	484,35

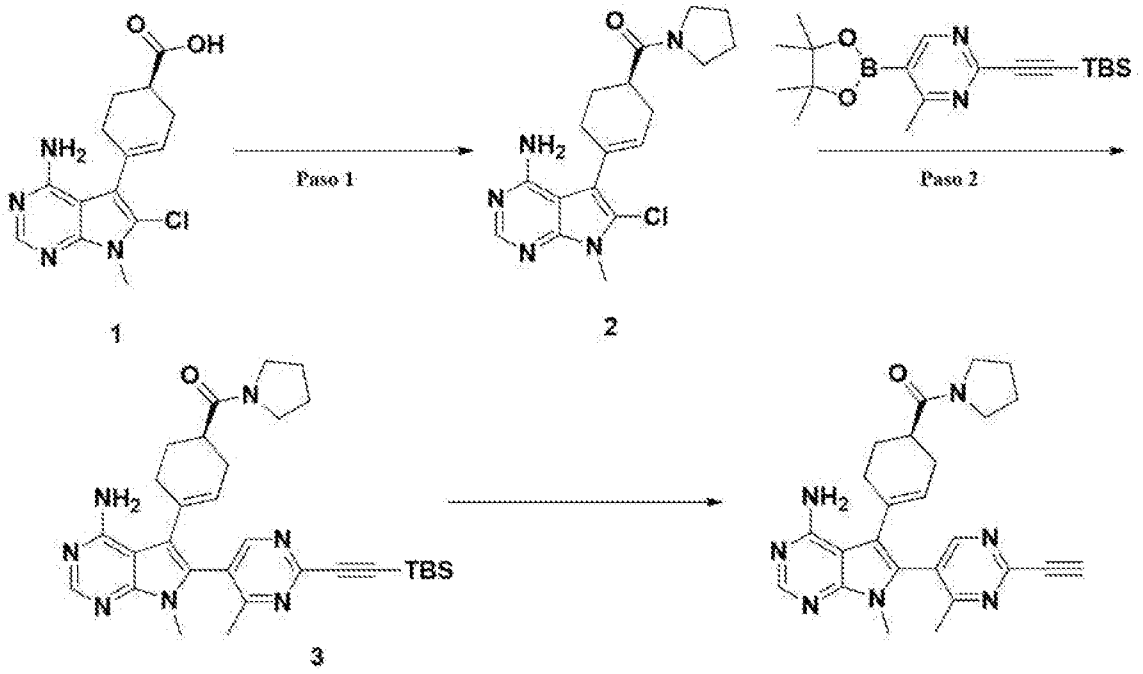
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).	496,30
4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-isobutilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,82 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	457,20
4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-isobutil-N-metilbenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,53 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 3,29 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,05 – 2,80 (m, 4H), 1,89 (d, J = 26,0 Hz, 4H), 0,93 (dd, J = 17,7, 7,0 Hz, 3H), 0,63 (s, 3H).	471,25
4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxi-N-(2.2.2-trifluoroetil)benzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,08 (td, J = 9,7, 6,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,97 (d, J = 2,1 Hz, 3H).	513,35
((S)-4-(4-amino-6-(6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,69 (d, J = 36,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,37 (s, 7H), 2,71 (d, J = 33,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 4H), 2,00 – 1,42 (m, 8H), 1,13 - 1,01 (m, 3H).	499,30

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
((R)-4-(4-amino-6-(6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 – 8,34 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,66 (d, J = 26,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,04 (d, J = 37,4 Hz, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 3,37 (s, 7H), 2,69 (s, 1H), 2,13 (d, J = 4,4 Hz, 5H), 2,05 - 1,42 (m, 8H), 1,08 (dd, J = 12,8, 6,5 Hz, 3H).	499,30
6-(6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,03 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).	492,40
5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 9,6 Hz, 6H), 2,06 (s, 3H).	509,25
5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)quinolin-6-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,09 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	546,25

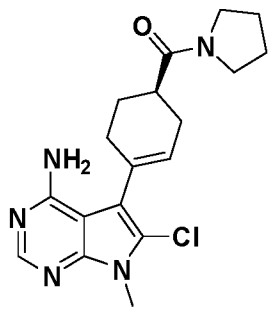
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(4-metoxi-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)piridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 7H).	525,25

Ejemplo 24

Esquema 21



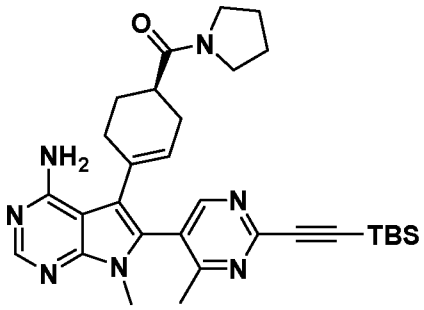
Ácido (1R)-4-{4-amino-6-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}ciclohex-3-eno-1-carboxílico



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido (1R)-4-{4-amino-6-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}ciclohex-3-eno-1-carboxílico (1 g, 3,25 mmol), dimetilformamida (15 ml), pirrolidina (462 mg, 6,50 mmol), HATU (2,47 g, 6,50 mmol), $NaHCO_3$ (546 mg, 6,50 mmol) y una barra de agitación, y la solución fue agitada durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces.

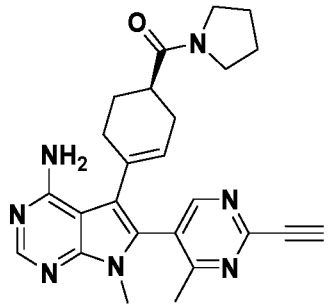
Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano / metanol; 40: 1). La concentración al vacío dio como resultado ácido (1R)-4-{4-amino-6-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}ciclohex-3-eno-1-carboxílico (1 g, 85%) como un sólido amarillo amorfo.

6-{2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-cloro-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,38 mmol), 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (541 mg, 1,51 mmol), Na_2CO_3 (438 mg, 4,14 mmol), X-phos (131 mg, 276 µmol), X-phos G3 (116 mg, 138 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano/H_2O (10 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano / metanol; 40: 1). La concentración al vacío dio como resultado 6-{2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 59%) como un sólido amarillo amorfo.

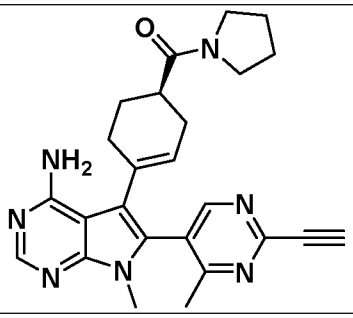
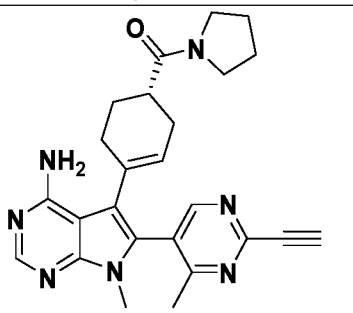
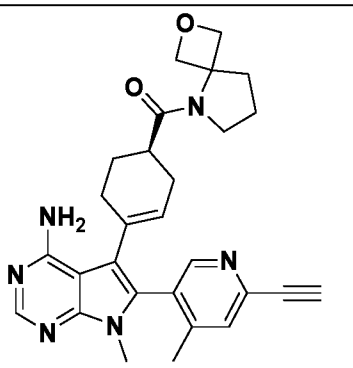
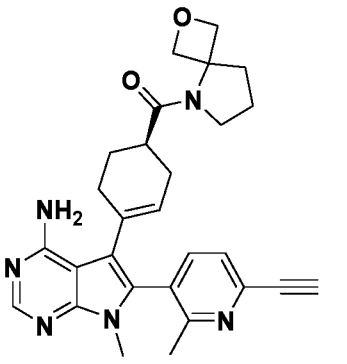
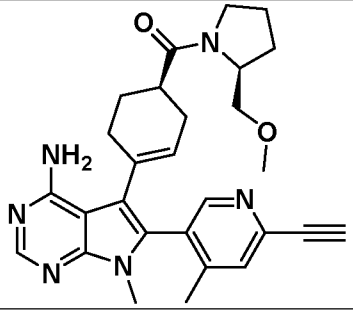
6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

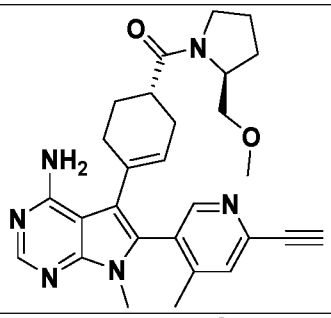
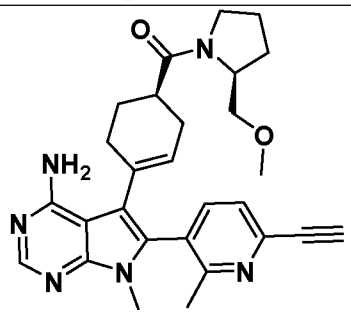
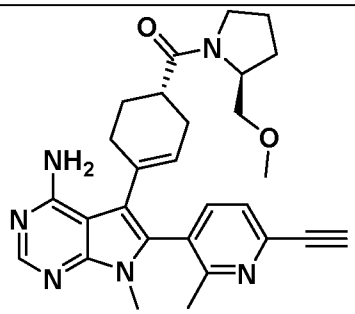
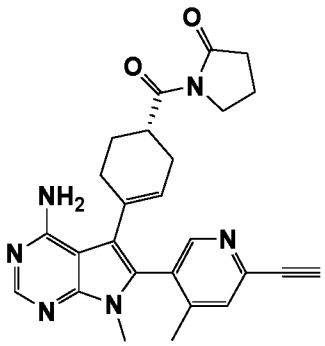
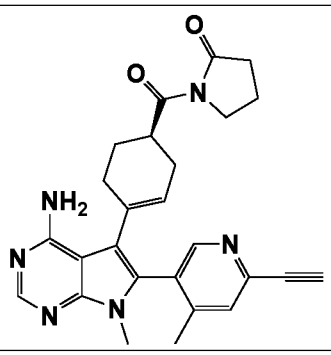


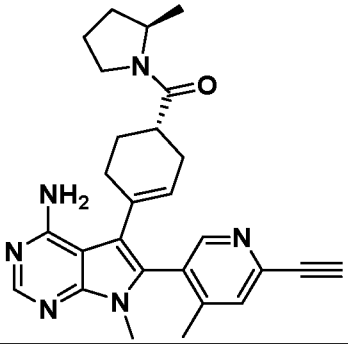
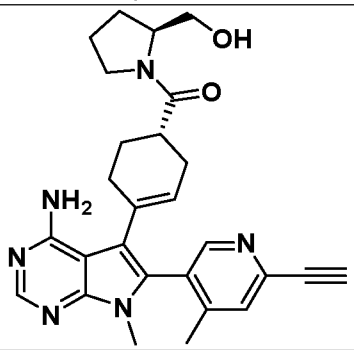
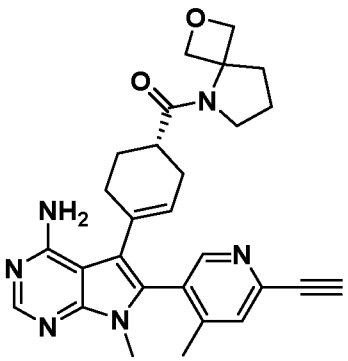
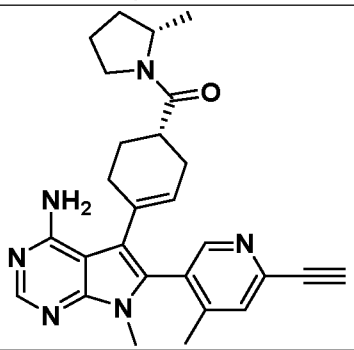
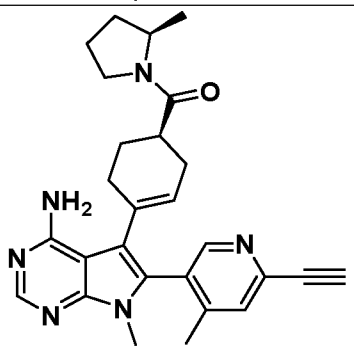
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 1,07 mmol), TBAF (1,28 ml, 1,28 mmol), y una barra de agitación. Se agregó tetrahidrofurano (10 ml), y la solución fue agitada durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC. La liofilización dio como resultado 6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (109 mg, 23%) como un sólido blanquecino amorfo.

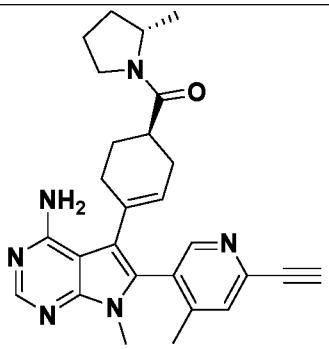
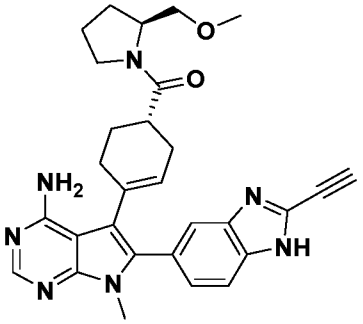
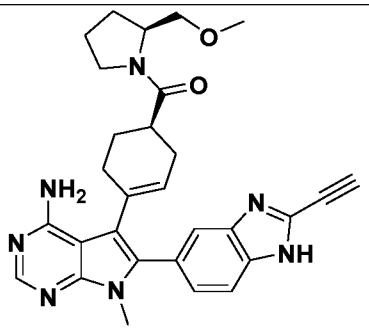
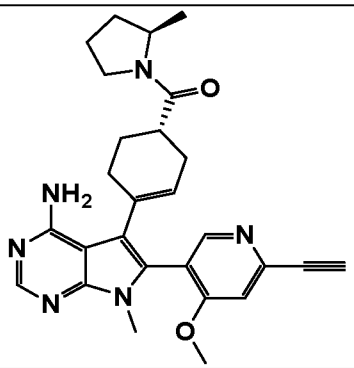
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 24 se indican en la tabla 23 a continuación.

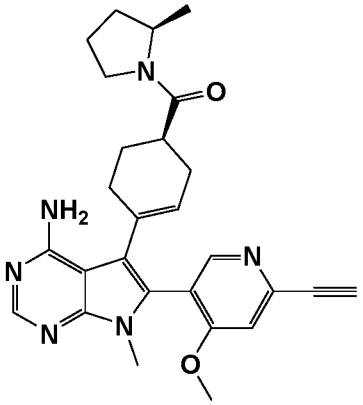
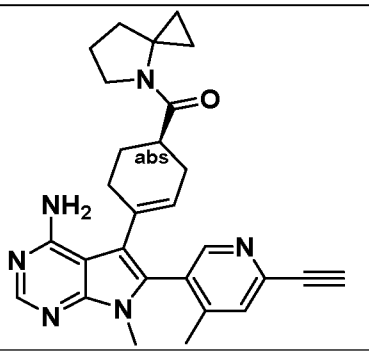
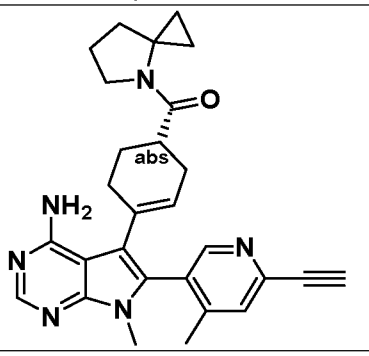
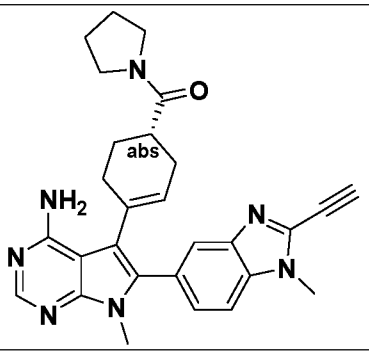
Tabla 23. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 5H), 3,27 (tt, J = 8,3, 4,3 Hz, 2H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (dp, J = 27,0, 7,0 Hz, 4H), 1,63 (d, J = 6,5 Hz, 2H).	442,35
(S)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,70 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,58 – 3,39 (m, 5H), 3,26 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,77 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 6,4 Hz, 2H).	442,15
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,68 (d, J = 24,1 Hz, 1H), 5,26 (dt, J = 15,3, 4,2 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,53-3,34 (m, 3H), 3,30-3,25(m, 3H), 2,32-2,07 (m, 7H), 1,74-1,49 (m, 5H), 1,22 (s, 1H).	483,15
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-il)metanona		H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,58 (f, J = 14,1, 7,1, 6,6, 3,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,90 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,43-2,23 (m, 3H), 2,22 (dd, J = 45,1, 24,5 Hz, 2H), 1,94-1,67 (m, 4H).	483,20
((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 – 8,32 (m, 1H), 8,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,51 – 3,32 (m, 5H), 3,24 – 3,14 (m, 5H), 2,76 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,12 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 28,6 Hz, 6H), 1,57 (s, 2H).	485,40

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,65 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,10 (d, J = 37,6 Hz, 1H), 3,45 (m, J = 11,4, 4,6 Hz, 2H), 3,44- 3,35 (m, 3H), 3,23 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 2,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 13,9 Hz, 5H), 1,93 (d, J = 23,9 Hz, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,58 (s, 2H).	485,25
((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,78 – 7,63 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 30,8 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,35 (d, J = 1,2 Hz, 5H), 3,24 – 3,12 (m, 5H), 2,76 (s, 1H), 2,25 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,11 (s, 1H), 1,81 (d, J = 21,3 Hz, 6H), 1,57 (s, 2H).	485,40
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,14 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,66 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,08 (d, J = 37,6 Hz, 1H), 3,44 (m, J = 11,4, 4,6 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,23 (d, J = 4,9 Hz, 5H), 2,71 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 2H), 1,91 (d, J = 22,3 Hz, 3H), 1,80 (s, J = 7,7, 6,8 Hz,3H), 1,58 (s, 2H).	485,20
(S)-1-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,72 (d, J = 24,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,65 (m, J = 33,4 Hz, 3H), 3,37 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 4H), 1,81 – 1,57 (m, 3H).	455,30
(R)-1-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,70 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,73 – 3,55 (m, 3H), 3,35 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,28 (d, J = 23,1 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (p, J = 7,6 Hz, 4H), 1,79 – 1,42 (m, 3H).	455,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,31 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,67 (d, *J* = 26,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,38 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,07 - 1,44 (m, 8H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).	455,25
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 – 8,36 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,67 (d, *J* = 25,9 Hz, 1H), 4,95 – 4,67 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,47 (dt, *J* = 10,0, 4,4 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 5H), 1,97 – 1,78 (m, 6H), 1,58 (s, 2H).	471,35
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-il)metanona		RMN 1H: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,71 (d, J = 24,5 Hz, 1H), 5,36 - 5,21 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,18 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,77 (s, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 4H), 2,14 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,94 (d, J = 18,5 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,61 (s, 2H).	483,20
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-[(4S)-4-[(2S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil]ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 – 8,24 (m, 1H), 8,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,67 (d, J = 27,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,35(s, 3H), 2,48 (s, 2H), 2,11 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,88 (s, 5H), 1,77 -1,57(m, 4H), 1,19-0,81 (m, 4H).	455,20
((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,45-8,37 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 37,1 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,47 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,40-3,35 (m, 4H), 2,72 (d, *J* = 33,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,19-2,13 (m, 4H), 1,85 (d, *J* = 44,5 Hz, 5H), 1,57 (s, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,13-1,03 (m, 3H).	455,20

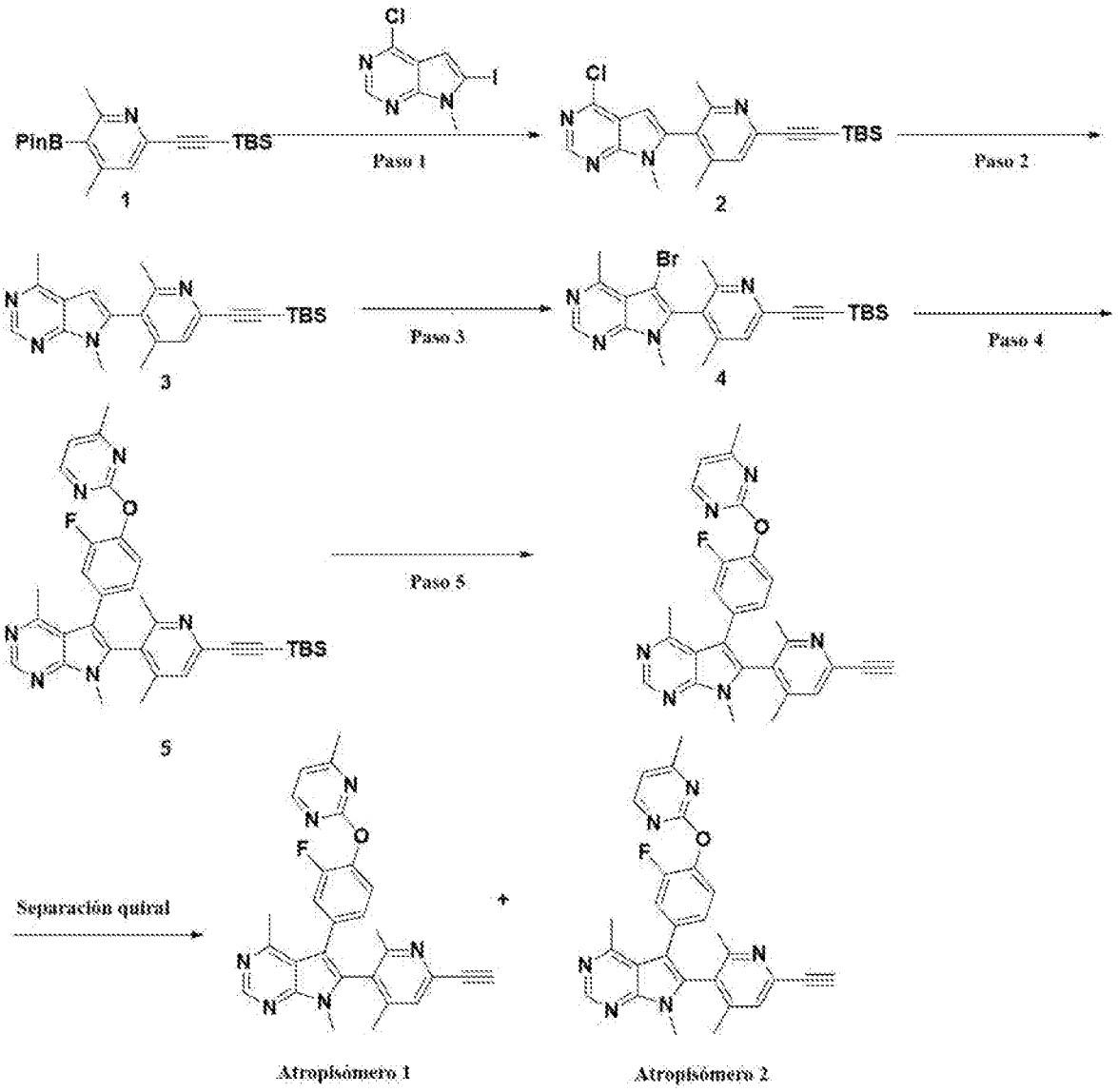
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,42-8,37 (m, 1H), 8,14 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,67 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,05 (d, J = 39,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 42,9 Hz, 1H), 3,35-3,48 (m, 4H), 2,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 1,94 (d, J = 18,5 Hz, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,49 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,09 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 3H).	455,15
((S)-4-(4-amino-6-(2-etinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,32 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,3(s,2H), 5,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 – 3,37 (m, 3H), 3,24 (s, 4H), 2,72 (s, J = 32,8 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 36,4 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 2H).	510,30
((R)-4-(4-amino-6-(2-etinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 14,6, 8,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,05 (s,1H), 3,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,17 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,4(s,1H), 2,20 (s, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 1H), 1,78 (s, 6H), 1,54 (s, 2H).	510,30
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,28-8,25 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 33,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,15-3,96 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 3,42 (d, *J* = 3,4 Hz, 4H), 3,34 (s, 1H), 2,72(s, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,04-1,72 (m, 5H), 1,66 (d, *J* = 30,2 Hz, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,13- 1,04 (m, 3H).	471,35

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,26 (s, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 95,2 Hz, 2H), 5,83-5,57 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,36-2,04 (m, 2H), 2,02-1,72 (m,5H), 1,56 (d, *J* = 60,9 Hz, 3H), 1,17-1,01 (m, 3H).	471,35
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,66 (d, J = 28,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,77 -3,52 (m, 2H), 3,32(m,3H), 2,70 (s, 1H), 2,36 - 2,03 (m, 5H), 1,97 -1,51 (m, 8H), 1,36(s,2H), 0,39 (s, 2H).	467,25
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,66 (d, J = 28,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,77 -3,52 (m, 2H), 3,32(m,3H), 2,70 (s, 1H), 2,36 - 2,04 (m, 5H), 1,98 -1,50 (m, 8H), 1,35(s,2H), 0,39 (s, 2H).	467,25
(S)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (dt, J = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 3,43 -3,37 (m, 1H), 3,28 (d, J = 6,4 Hz, 0H), 3,23 (dd, J = 11,9, 6,6 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,26 (q, J = 20,5, 18,0 Hz, 2H), 1,84 (q, J = 6,6 Hz, 4H), 1,55 (s, 2H).	480,25

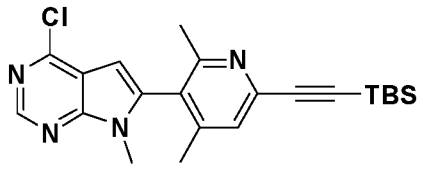
Ejemplo 25

Ejemplo 25

Esquema 22

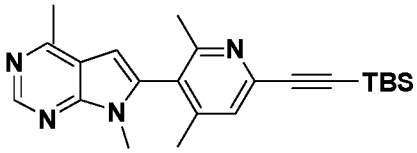


6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



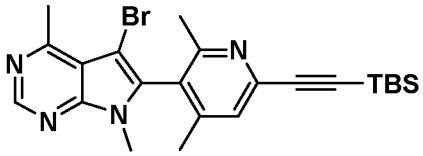
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 4-cloro-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,2 g, 4,1 mmol), N 6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,82 g, 4,91 mmol), PAd2nBu Pd-G2(0,27 g, 0,41 mmol), PAd2nBu (0,29 g, 0,82 mmol), K_3PO_4 (2,61 g, 12,3 mmol), dioxano (30 ml), H_2O (3 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 15 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/100~1/20). La concentración al vacío dio como resultado 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,7 g, 42%) como un sólido marrón.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



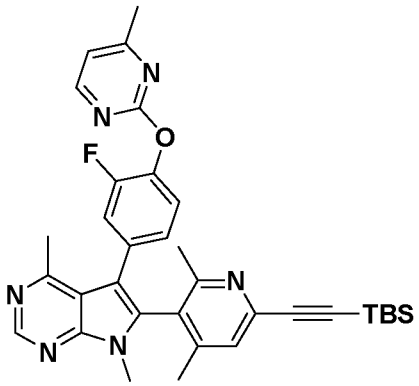
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,7 g, 1,7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g, 0,17 mmol), THF (20 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Zn(CH3)2 (1M, 2,04 ml, 2,04 mmol). La mezcla fue agitada durante 2 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/100~1/30). La concentración al vacío dio como resultado 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,4 g, 60%) como un sólido marrón.

5-bromo-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



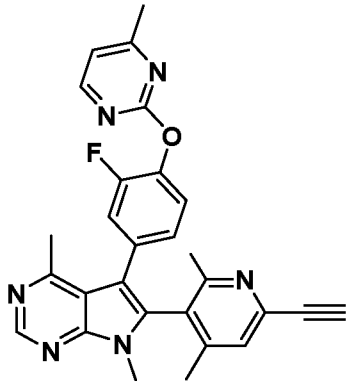
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,4 g, 1 mmol), DMF (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (0,18 g, 1 mmol). La mezcla fue agitada durante 1 hora. La reacción fue enfriada con solución acuosa de $NaHSO_3$ saturada, extraída con DCM (50 ml *3), la fase orgánica fue combinada y lavada con solución salina dos veces, secada con Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue disuelto con ACN (25 ml), y filtrado, la torta de filtración fue lavada con ACN, secada bajo presión reducida para obtener 5-bromo-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (440 mg, 94%) como un sólido amarillo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (440 mg, 0,94 mmol), 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-4-metilpirimidina (371,5 mg, 1,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (104 mg, 0,09 mmol), K_3PO_4 (598 mg, 2,82 mmol), DME/H_2O (10: 1, 10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM=1/100~1/10) para obtener 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 54%) como un sólido marrón.

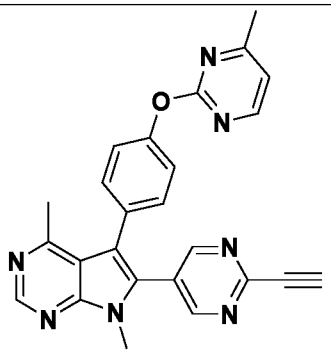
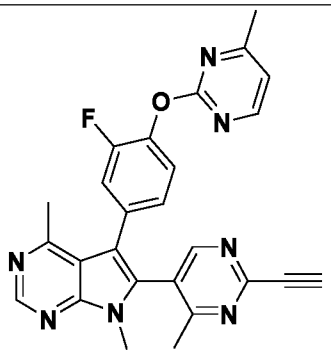
6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

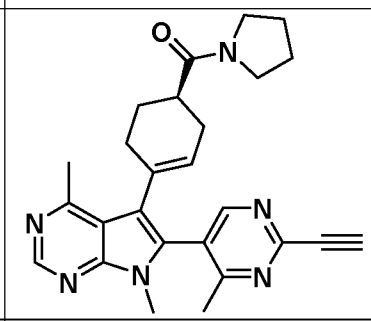
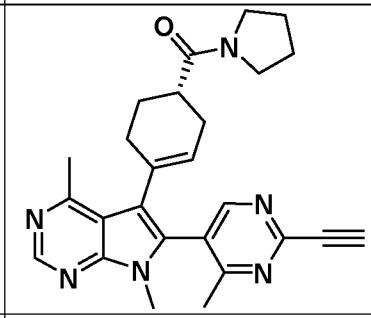
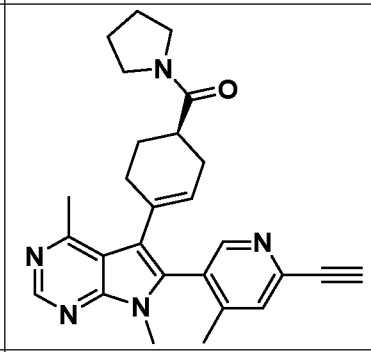
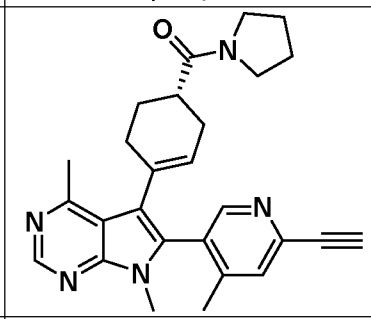
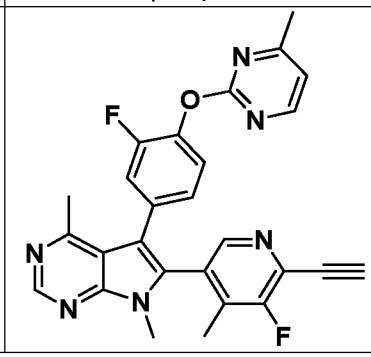


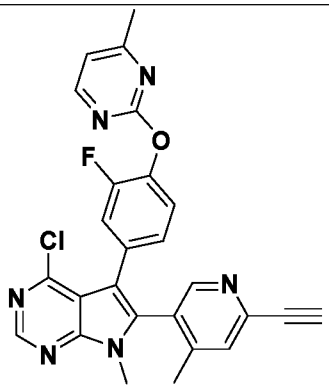
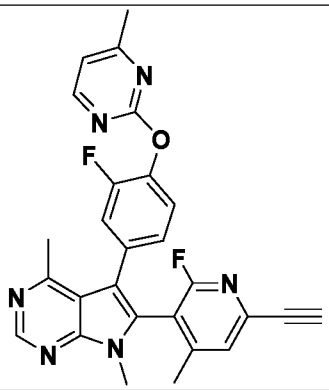
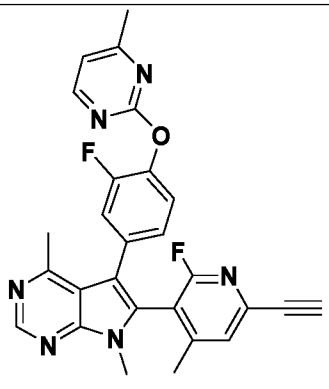
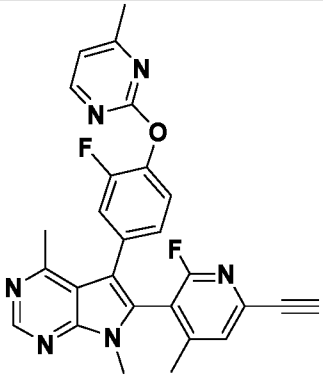
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 0,51 mmol), THF (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (0,61 ml, 0,61 mmol) por goteo. La mezcla fue agitada durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por HPLC-prep para obtener (100 mg, 41%) como un sólido blanco. 100 mg del producto fue enviado a separación quiral (Columna: CHIRALPAK IF, 2*25cm.5um; Fase Móvil A: Hex (0,5% 2M NH3-MeOH), Fase Móvil B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 20 B a 20 B en 15,5 min; 220/254 nm; RT1: 10,826; RT2: 12,649; Volumen de Inyección: 0,8 ml; Número de Corridas: 5). La liofilización dio como resultado pico anterior (43,4 mg) y pico posterior (40,2 mg).

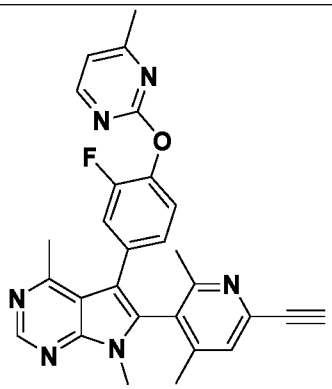
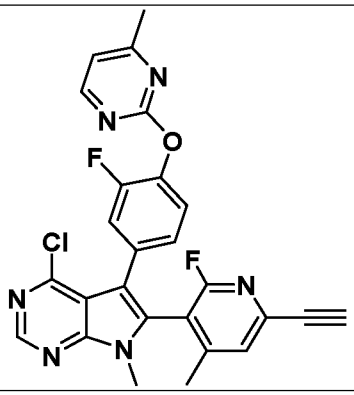
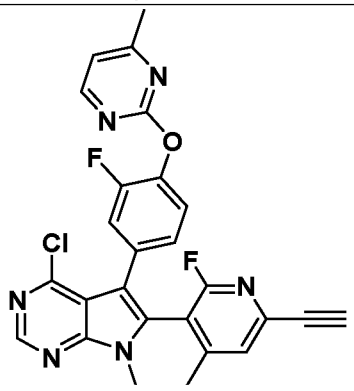
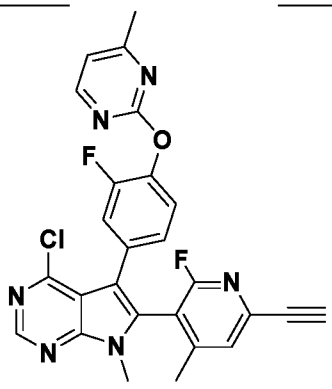
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 25 se indican en la tabla 24 a continuación.

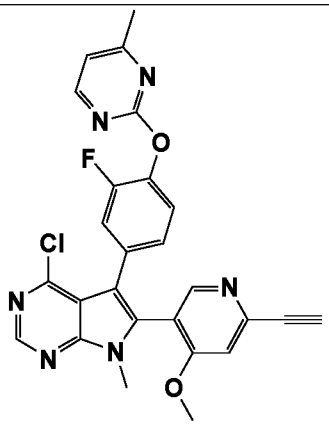
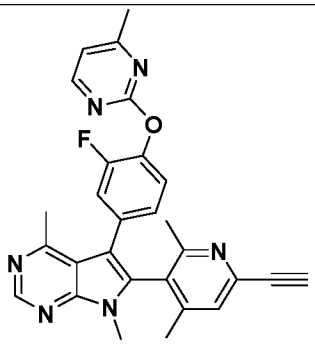
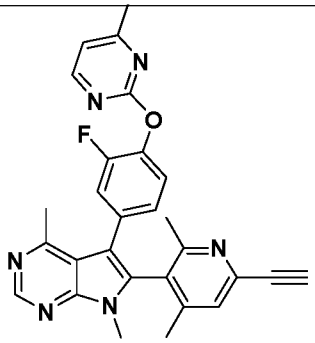
Tabla 24. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(2-etinilpirimidin-5-il)-4,7-dimetil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 3H), 4,55 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	434,15
6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J* = 17,9 Hz, 2H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 18,9, 6,7 Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	466,25

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
5-{4,7-dimetil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2-etinil-4-metilpirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 5,85 – 5,20 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 3,45 (td, *J* = 6,8, 2,9 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 3,2 Hz, 4H), 2,22 – 2,00 (m, 4H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 1,77 (q, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,49 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H).	441,35
5-{4,7-dimetil-5-[(4S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2-etinil-4-metilpirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 5,91 – 5,36 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 3,45 (td, *J* = 6,7, 3,0 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,33 (t, *J* = 2,8 Hz, 4H), 2,15 (d, *J* = 30,9 Hz, 4H), 1,95 – 1,70 (m, 5H), 1,50 (s, 1H).	441,35
((R)-4-(6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-enil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,69 (s, 1H), 8,44 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,67 (d, J = 24,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,45 (d, J = 11,5 Hz, 5H), 3,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,26-2,02 (m, 7H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, J = 6,7 Hz, 3H), 1,46-1,44 (m, 1H).	440,30
((S)-4-(6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-enil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,69 (s, 1H), 8,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,67 (d, J = 24,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,45 (d, J = 11,4 Hz, 5H), 3,26 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,26-1,99 (m, 7H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,46-1,44 (m, 1H).	440,25
2-{4-[6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-fluorofenoxi}-4-metilpirimidina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,49-8,40 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 6H), 2,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H).	483,30

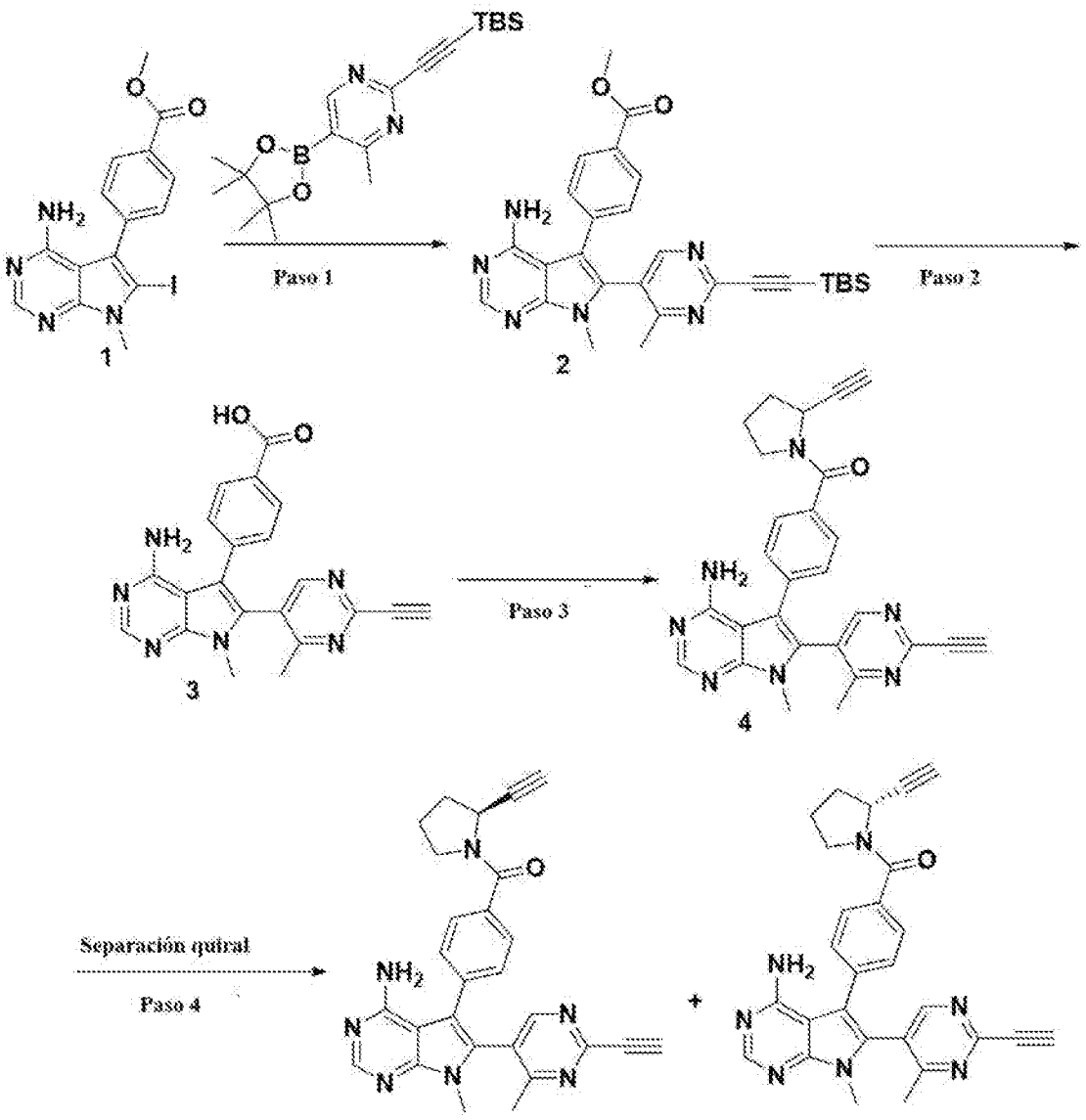
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-cloro-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (dt, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	485,10
6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	483,20
6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **Atropisómero 1**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H).	483,25
6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **Atropisómero 2**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	483,25

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-2.4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	479,35
4-cloro-6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	503,15
4-cloro-6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **Atropisómero 1**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (s, 3H)	503,25
4-cloro-6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **Atropisómero 2**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	503,25

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
2-{4-[4-cloro-6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-fluorofenoxi}-4-metilpirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	501,15
6-(6-etinil-2.4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **Atropisómero 1**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	479,25
6-(6-etinil-2.4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **Atropisómero 2**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 14,0 Hz, 3H).	479,25

Ejemplo 26

Esquema 23

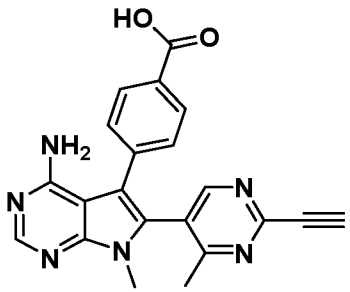


metil 4-(4-amino-6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato

Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 4-(4-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato (3 g, 7,35 mmol), 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (3,26 g, 8,82 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (538 mg, 735 µmol), Cs_2CO_3 (4,79 g, 14,7 mmol), DME: agua = 10: 1 (4 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La solución fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel

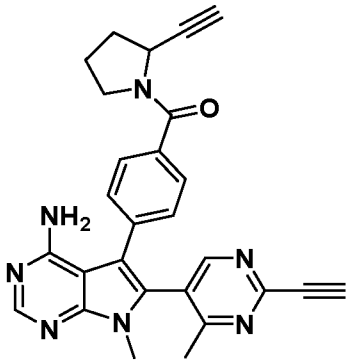
de sílice. La concentración al vacío dio como resultado metil 4-(4-amino-6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato (1,5 g, 39%) como un sólido amorfo amarillo.

Ácido 4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoico



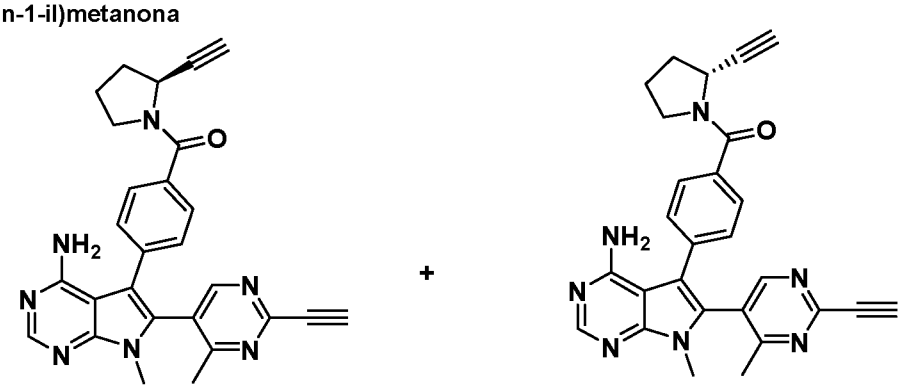
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 4-(4-amino-6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoato (500 mg, 977 umol), THF (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó NaOH (2M, 1 ml, 1,95 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a 60 °C. El solvente fue removido. La mezcla fue disuelta en agua y se ajustó el pH a PH=2 con 1M HCl, y luego fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas y el solvente fue removido bajo vacío. Esto dio como resultado ácido 4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (230 mg, 63%) como un sólido amarillo amorfo.

(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona



Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con (4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona (210 mg, 0,55 mmol), 2-etinilpirrolidina (95 mg, 0,82 mmol), HATU (312 mg, 0,82 mmol), DIEA (211 mg, 1,64 mmol), dimetilformamida (5 ml). La solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 35 B a 53 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,03). La concentración al vacío dio como resultado (4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona (60 mg, 24%) como un sólido blanquecino amorfo.

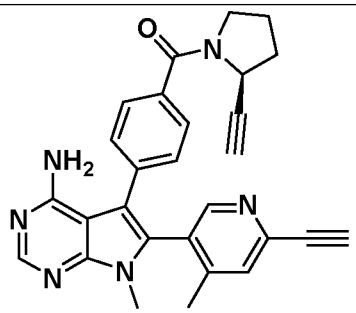
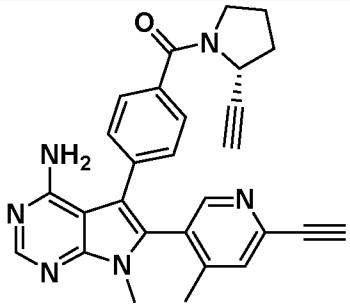
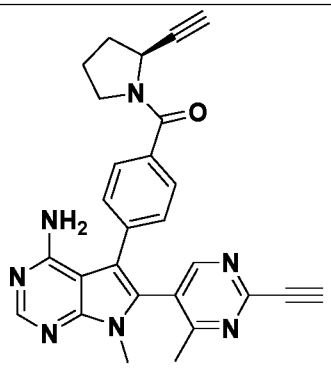
(S)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona y (R)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona

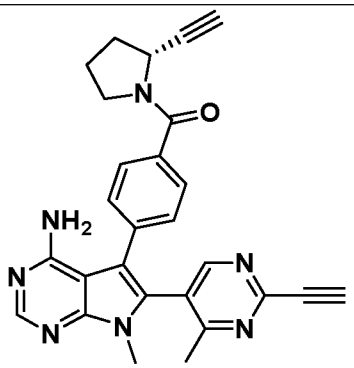
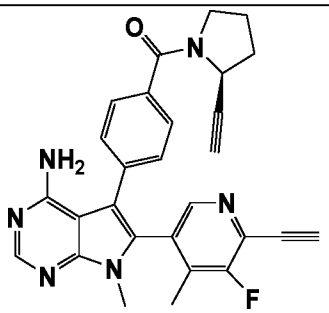
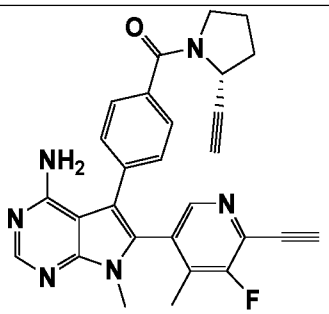
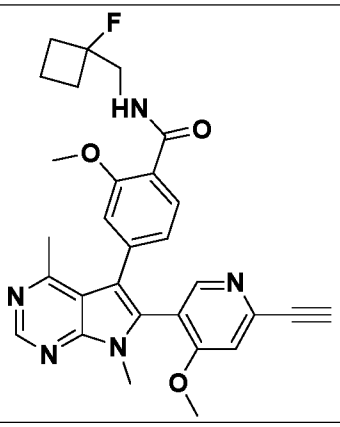


Paso 4: El compuesto racémico (4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona (60 mg, 0,13 mmol) fue purificado por HPLC Quiral (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100mm.3,0um; Fase Móvil : Hex (0,2%IPAmine): (EtOH: DCM=1: 1)=50: 50) La liofilización dio como resultado (S)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona (3,9 mg, 13%) y (R)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona (13,5 mg, 45%) como un sólido blanquecino amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 26 se indican en la tabla 25 a continuación.

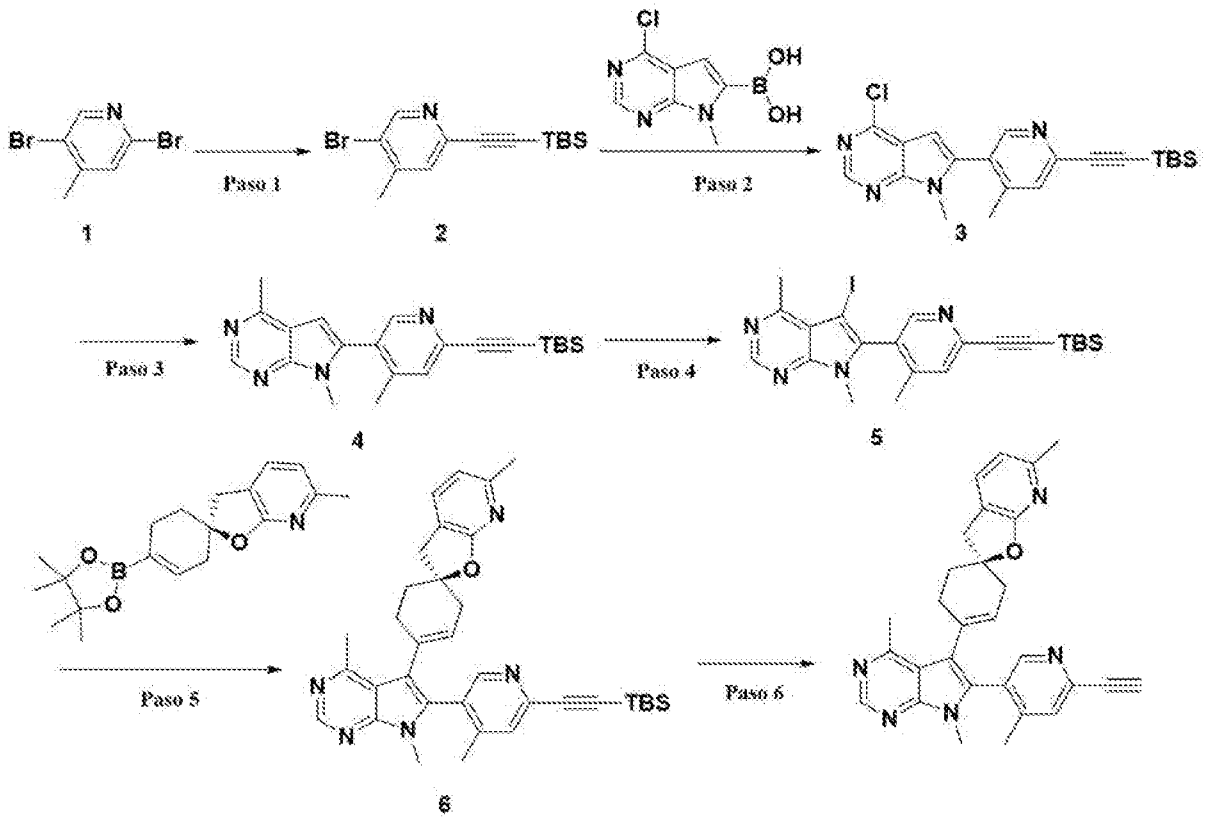
Tabla 25. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,10 - 6,08 (m, 1H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,53 – 3,35 (m, 5H), 3,17 (s, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 6H).	461,35
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,09 - 6,07 (m, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 5H), 3,17 (s, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 6H).	461,35
(S)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 50,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 5H), 3,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 4H), 2,03 - 1,76 (m, 3H).	462,15

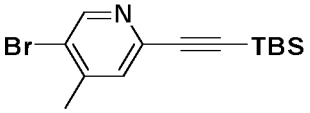
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-(4-(4-amino-6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 50,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 5H), 3,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 4H), 2,03 - 1,76 (m, 3H).	462,20
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 49,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 5H), 3,17 (s, 1H), 2,43 – 1,67 (m, 7H).	479,35
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(2-etinilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 46,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 5H), 3,17 (s, 1H), 2,36-1,72 (m, 7H).	479,30
4-(6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-((1-fluorociclobutil) metil)-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,28 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 – 2,14 (m, 4H), 1,76 (dd, *J* = 11,2, 7,1 Hz, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H).	514,25

Ejemplo 27

Esquema 24

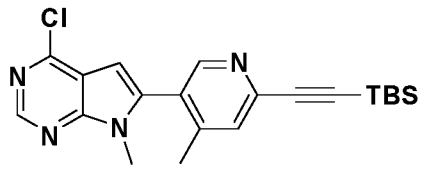


5-bromo-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridina



Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 2,5-dibromo-4-metilpiridina (3 g, 11,9 mmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (1,82 g, 13,0 mmol), TEA (3,60 g, 35,7 mmol), CuI (452 mg, 2,38 mmol), dimetilformamida (40 ml), y una barra de agitación, se agregó Pd(PPh3)2Cl2 (834 mg, 1,19 mmol), antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (120 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con PE/EA; 50/1-20/1). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridina (3,10 g, 83,9%) como un sólido amarillo amorfo.

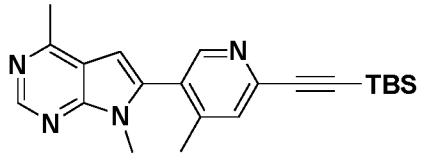
6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridina (3 g, 9,66 mmol), ácido {4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}borónico (2,43 g, 11,5 mmol), K_3PO_4 (6,12 g, 28,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (706 mg, 966 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano/H_2O (50 ml), y la mezcla fue agitada durante 2h a 70 °C. La fase acuosa fue extraída con dimetilformamida (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas

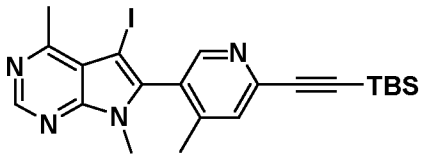
sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con PE/EA; 10/1). La concentración al vacío dio como resultado 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-5-{4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-4-metilpiridina (1,60 g, 41,7%) como un sólido anaranjado amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



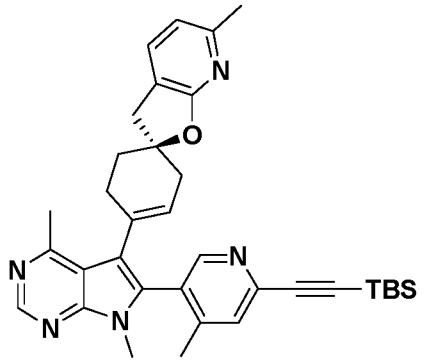
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-5-{4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-4-metilpiridina (1,5 g, 3,77 mmol), dimetil zinc (359 mg, 3,77 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (435 mg, 377 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dimetilformamida (20 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 90 °C . La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 40/1). La concentración al vacío dio como resultado 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-5-{4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-4-metilpiridina (1,2 g, 84,4%) como un sólido blanquecino amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-5-yodo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil) etinil]-5-{4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-4-metilpiridina (1,1 g, 2,92 mmol), TFA (849 mg, 8,76 mmol), DCM (15 ml) y una barra de agitación. Se agregó NIS (722 mg, 3,21 mmol) a 0 °C, se entibió a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada con solución acuosa de NaHSO3 saturada hasta llevar el pH a 8-9, extraída con DCM (100 ml *3), la fase orgánica fue combinada y secada con Na_2SO_4, la concentración al vacío dio como resultado 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-5-{5-yodo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-4-metilpiridina (1,20 g, 81,5%) como un sólido amarillo amorfo.

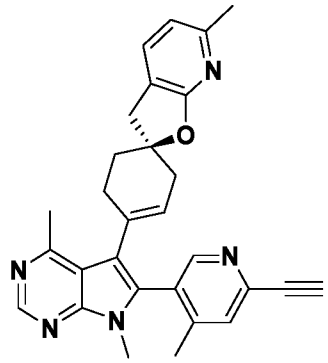
(R)-4-(6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2,3-b]piridin]-3-eno



Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con 1R)-6'-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2.3-b]piridin]-3-eno (40mg, 122 µmol), 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-5-{5-yodo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-4-metilpiridina (73,3 mg, 146 µmol), K_3PO_4 (25,8 mg, 122 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (89,2 mg, 122 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno. Se agregó DME/H_2O (2 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (1 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 15/1). La concentración al vacío dio como resultado (1R)-4-(6-{6-[2-(*terc*-butil-dimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-5-il)-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2,3-b]piridin]-3-eno (35 mg, 49,8%) como un sólido negro amorfo.

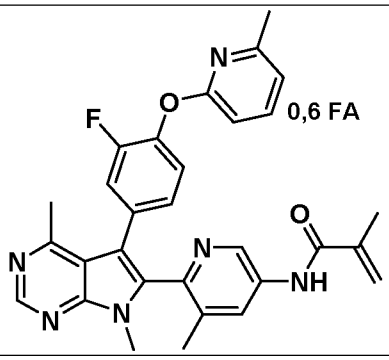
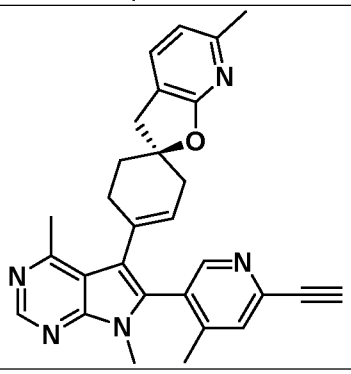
(R)-4-(6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2,3-b]piridin]-3-eno

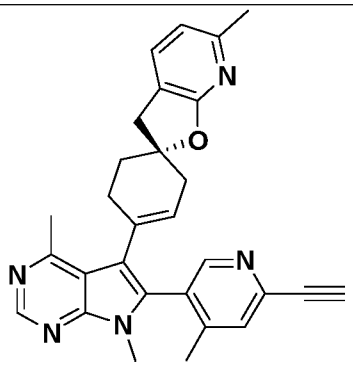


Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con (1R)-4-(6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2,3-b]piridin]-3-eno (30 mg, 52,0 µmol), fluoro cesio (23,6 mg, 156 µmol), y una barra de agitación. Se agregó THF (2 ml), y la solución fue agitada durante 2 h a 50 °C, filtrada y evaporada. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm.5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%NH3.H_2O), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 30 B a 55 B en 7 min; 220 nm; RT1: 5,97; RT2). La liofilización dio como resultado (1R)-4-[6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2,3-b]piridin]-3-eno (3,90 mg, 16,9%) como un sólido blanquecino amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 27 se indican en la tabla 26 a continuación.

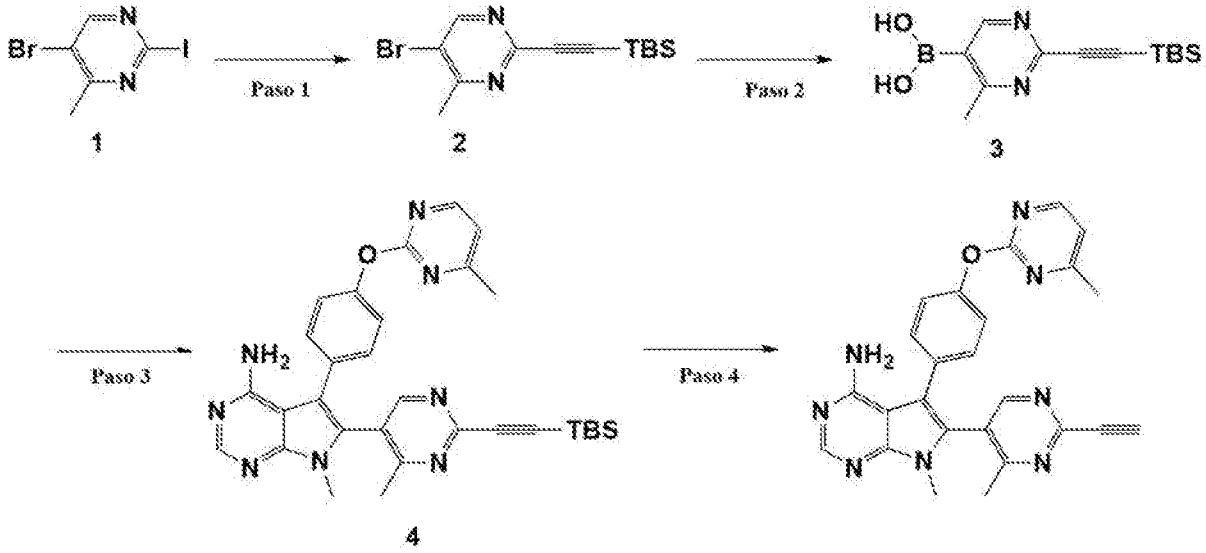
Tabla 26. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(6-(5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metilpiridin-3-il) metacrilamida; sal de ácido fórmico parcial		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 12,6, 8,1 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,87 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H).	523,25
(1R)-4-[6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2.3-b]piridin]-3-eno		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,3, 3,3 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 37,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,68 (p, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,12 - 1,94 (m, 1H), 1,89 (dd, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 1,74 (dq, *J* = 14,0, 6,4 Hz, 1H).	462,30

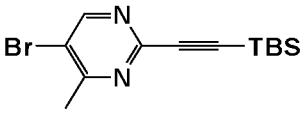
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-4-(6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1,2'-furo[2.3-b]piridin]-3-eno		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ8,71 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,2, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 3H), 2,91 (dd, J = 29,8, 16,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,38 (d, J = 16,3 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,89 (dd, J = 12,5, 6,1 Hz, 1H), 1,74 (dq, J = 14,1, 6,4 Hz, 1H).	462,20

Ejemplo 28

Esquema 25

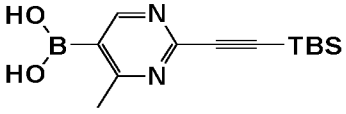


5-bromo-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidina



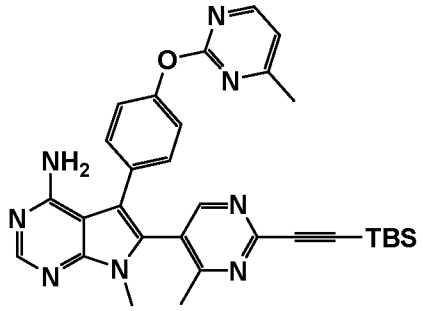
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-2-yodo-4-metilpirimidina (600 mg, 2,00 mmol), CuI (152 mg, 800 µmol), Et_3N (606 mg, 6,00 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (280 mg, 400 µmol), DMF (15 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, se agregó *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (280 mg, 2,00 mmol), y la mezcla fue agitada a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con etil acetato (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC (PE: EA=8: 1). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidina (500 mg, 80%) como un sólido blanquecino amorfo.

Ácido (2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpirimidin-5-il)borónico



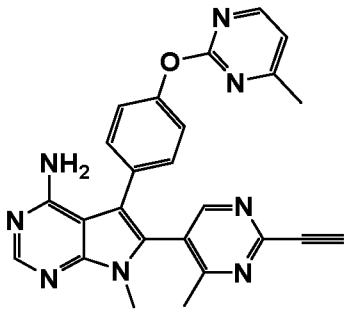
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidina (480 mg, 1,54 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (467 mg, 1,84 mmol), AcOK (452 mg, 4,62 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (112 mg, 154 µmol), se agregó dioxano (10 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (15 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA (15 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua 0%~60%, 30 min). La liofilización dio como resultado ácido {2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}borónico (400 mg, 94%) como un sólido blanquecino amorfo.

6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirmidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-yodo-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (520 mg, 1,13 mmol), ácido {2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}borónico (380 mg, 1,37 mmol), Na_2CO_3 (358 mg, 3,38 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (82,6 mg, 113 µmol), se agregó DMF/H_2O=16/1 (15 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con agua (15 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (15 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (DCM/MeOH=15/1). La liofilización dio como resultado 6-{2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 34%) como un sólido amarillo amorfo.

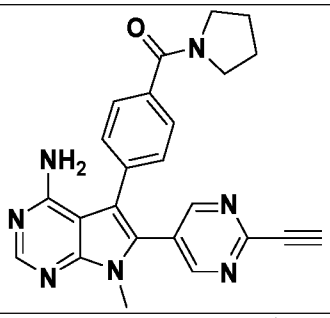
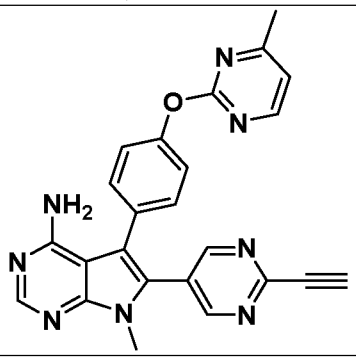
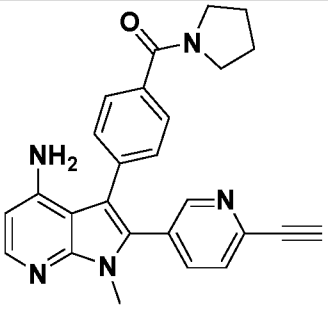
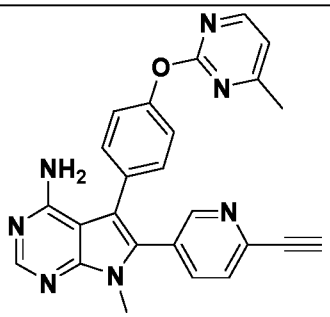
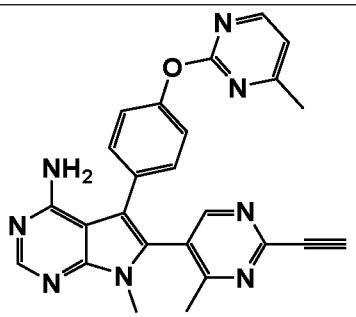
6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

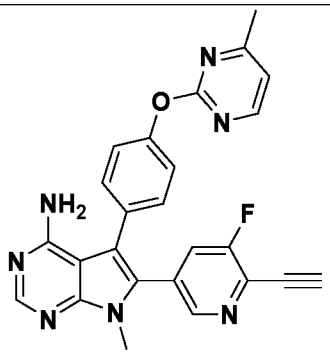
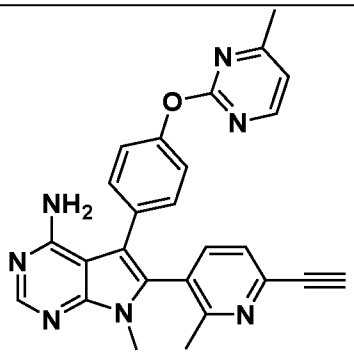
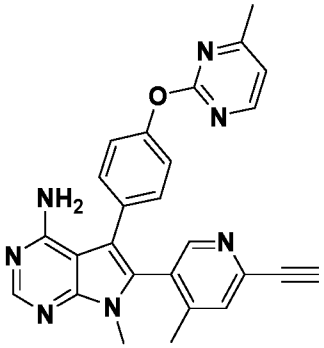
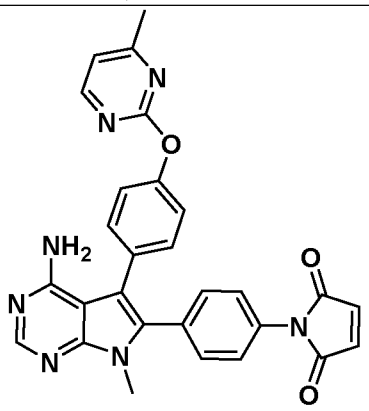


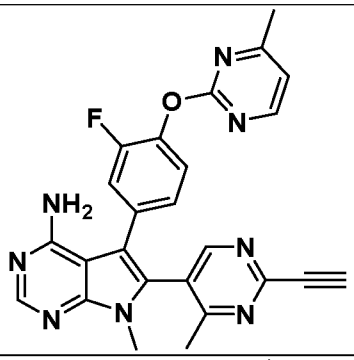
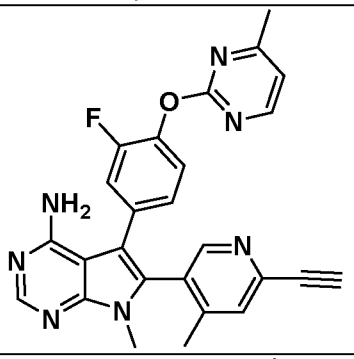
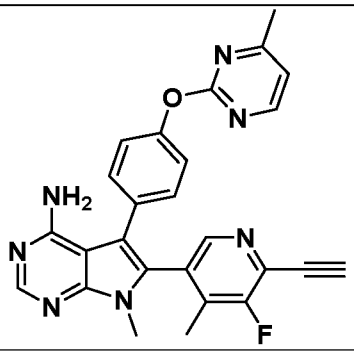
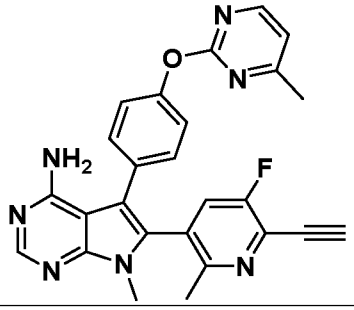
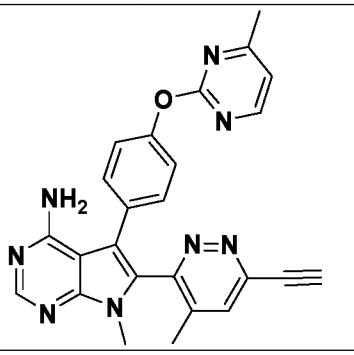
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (180 mg, 319 µmol), TBAF (638 µg, 638 µmol) y una barra de agitación. Se agregó tetrahidrofurano (5 ml), y la solución fue agitada a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina diez veces, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: SunFire Prep C18 OBD Column, 19×150mm 5um 10nm; Fase Móvil A: Agua (0,05%FA), Fase Móvil B: ACN(0,1%DEA)--HPLC--; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 15 B a 38 B en 8 min; 220 nm; RT1: 6,36). La liofilización dio como resultado 6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (31,1 mg, 21%) como un sólido amarillo amorfo.

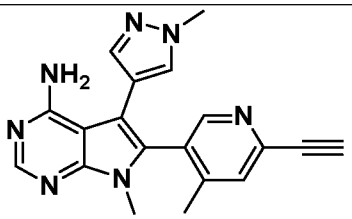
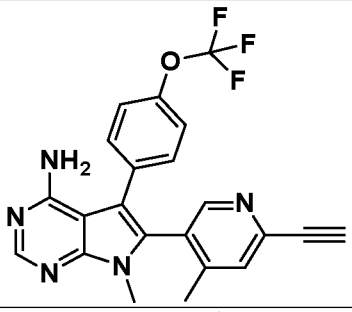
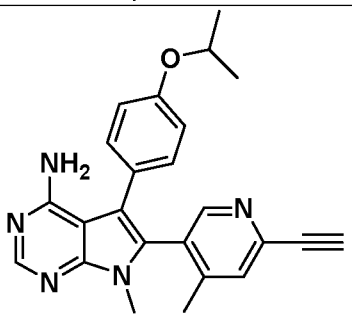
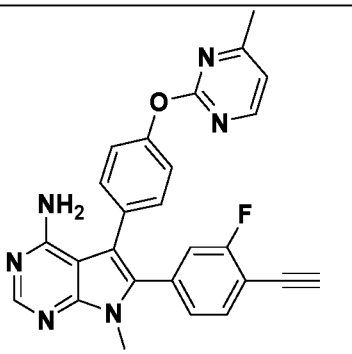
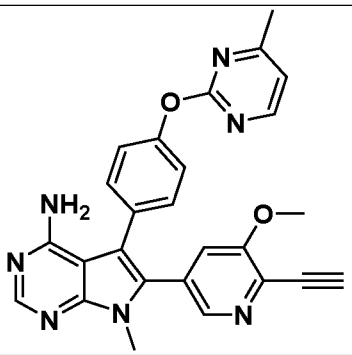
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 28 se indican en la tabla 27 a continuación.

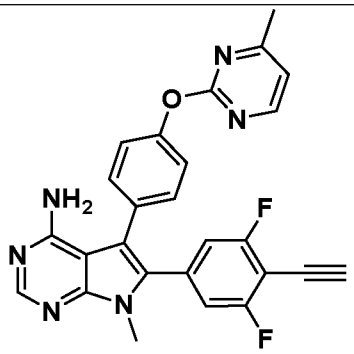
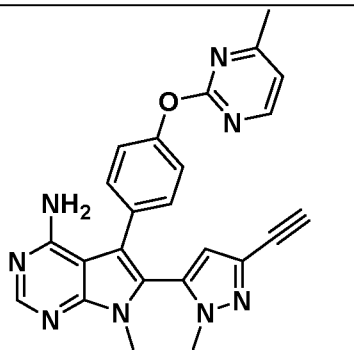
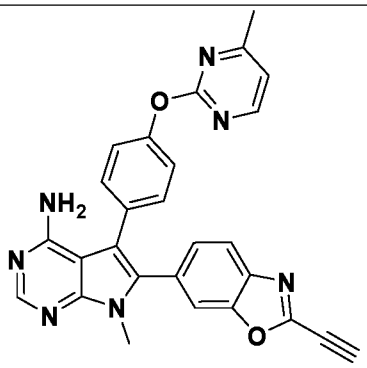
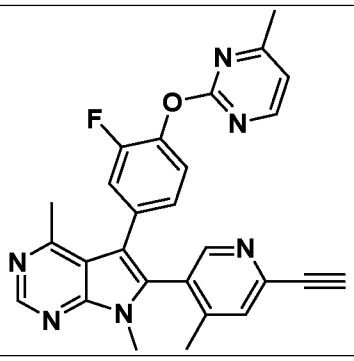
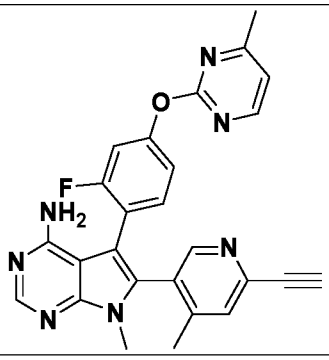
Tabla 27. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

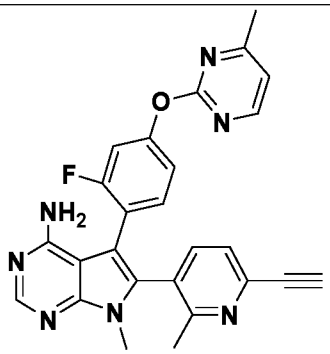
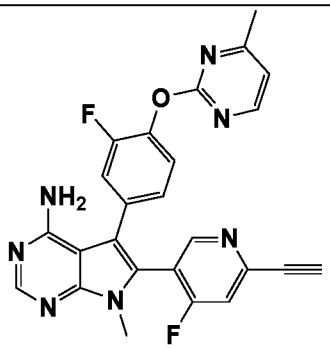
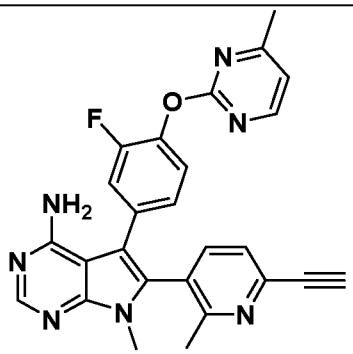
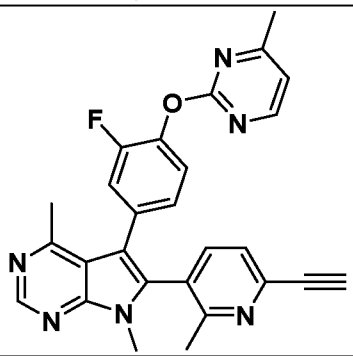
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(4-(4-amino-6-(2-etinilpirimidin-5-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,60 – 7,43 (m, 2H), 7,38 – 7,21 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (dt, J = 17,5, 6,5 Hz, 4H), 1,85 (dq, J = 18,0, 6,8 Hz, 4H).	424,10
6-(2-etinilpirimidin-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 2H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	435,20
(4-(4-amino-2-(6-etinilpiridin-3-il)-1-metil-1H-pirrolo[2.3-b]piridin-3-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 – 8,41 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,44 (dt, *J* = 17,6, 6,4 Hz, 4H), 1,90 – 1,79 (m, 4H).	423,10
6-(6-etinilpiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 – 8,45 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	434,10
6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 6,06 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	449,20

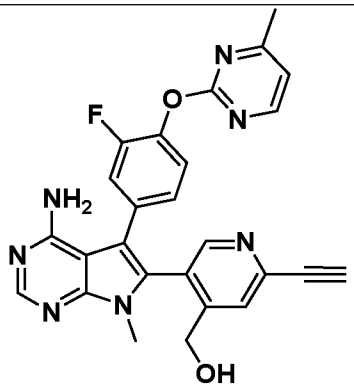
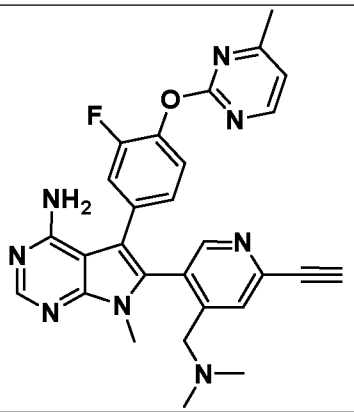
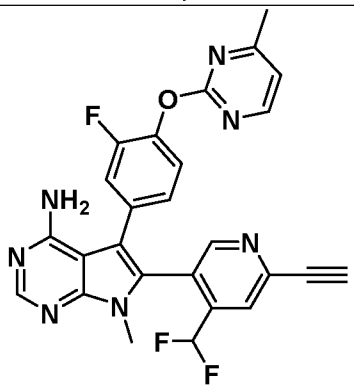
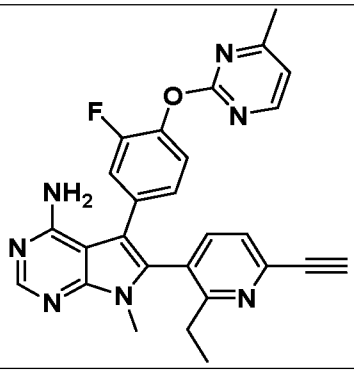
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5-fluoropiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	452,15
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 -7,21 (m, 2H), 7,21 -7,12 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	448,20
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 – 8,44 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	448,20
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,33(dd, J = 2,0 Hz, 2H), 7,31 – 7,20(m, 4H), 7,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,65(s, 3H), 2,40(s, 3H).	504,15

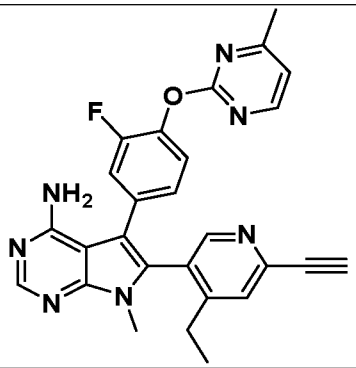
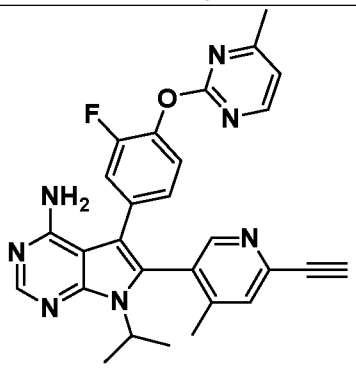
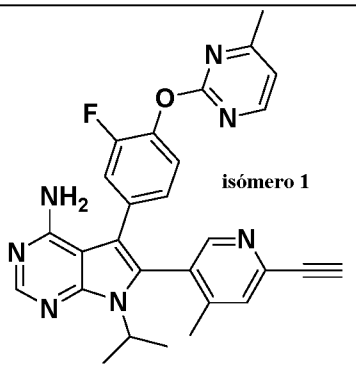
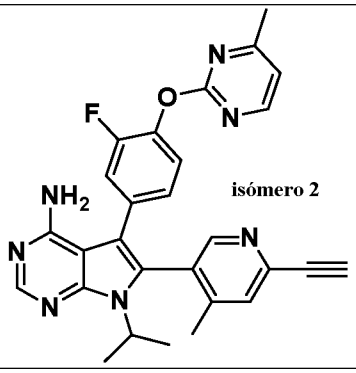
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,81 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 -7,16 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).	467,20
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51(s, 1H), 8,47 (S, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58(s,1H), 7,36 - 7,30(m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 7,06 – 7,03 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	466,20
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,28 -7,22 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 3H), 4,80 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H).	466,25
6-(6-etinil-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6)8,47(d, J=5,0Hz,1H), 8,25(s,1H), 8,04(d, J = 9,2 Hz,1H), 7,30-7,23 (m,2H), 7,23-7,16 (m,2H), 7,15(d, J = 5,0Hz, 1H), 4,80(d, J=0,8Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,41(s,3H), 2,08(d, J =1,1Hz, 3H).	466,20
6-(6-etinil-4-metilpiridazin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).	449,20

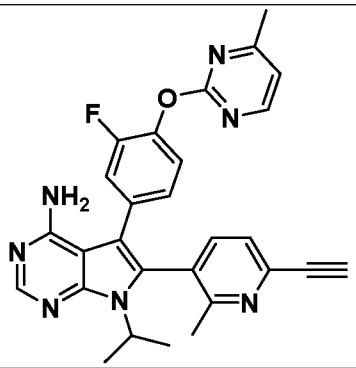
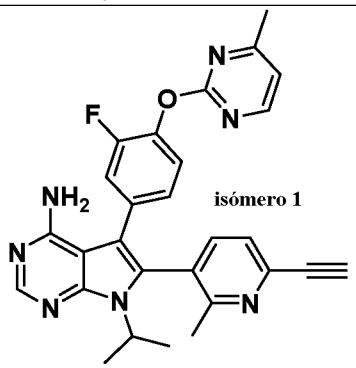
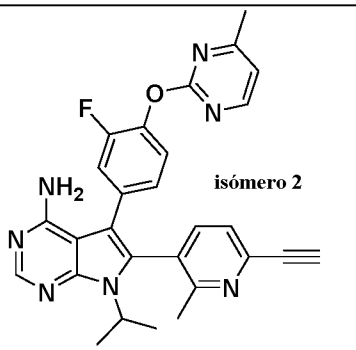
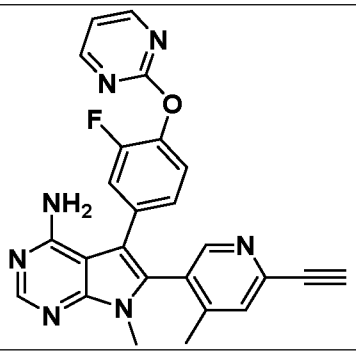
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6)8,43 (s, 1H),8,19(s, 1H),7,62(d, J = 0,7 Hz,1H), 7,57(s,1H), 7,17(d, J = 0,8 Hz,1H),6,16(s, 1H),4,41(s,1H),3,79(s,3H),3,43(s, 3H),2,02(s,3H).	344,15
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 6,05 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	424,10
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,58 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).	398,30
6-(4-etinil-3-fluorofenil)-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).	451,05
6-(6-etinil-5-metoxipiridin-3-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	464,05

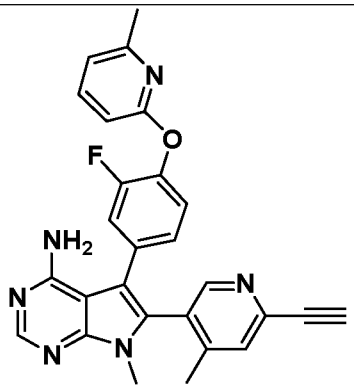
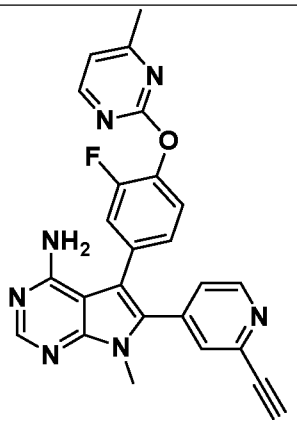
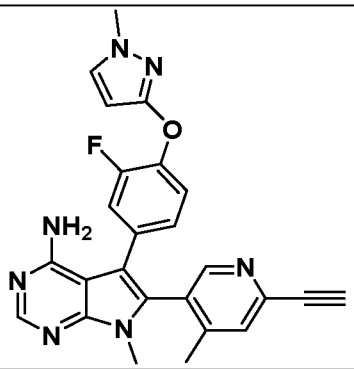
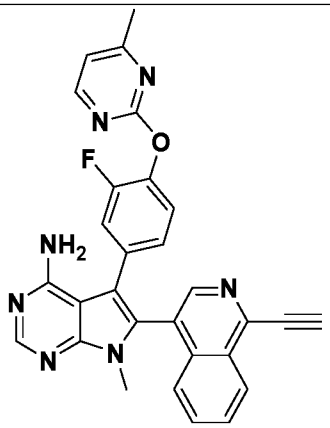
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(4-etinil-3,5-difluorofenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,36-7,30(m,2H), 7,28-7,21(m,4H),7,19-7,13 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	469,15
6-(3-etinil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 4H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	437,25
6-(2-etinilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	474,30
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,41 (d, J = 8,9 Hz, 6H), 2,06 (s, 3H).	465,15
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 19,2 Hz, 3H).	466,20

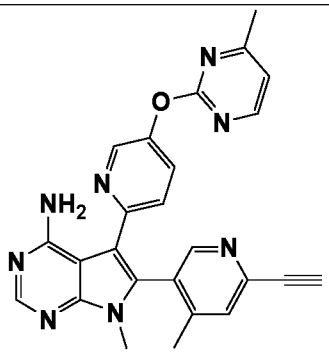
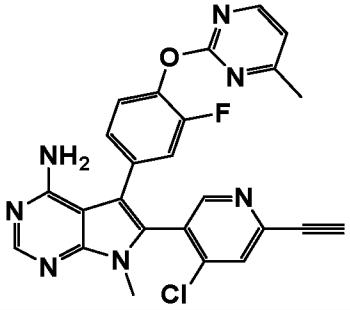
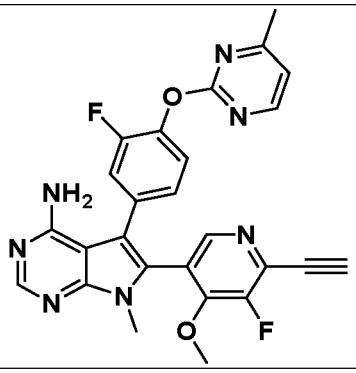
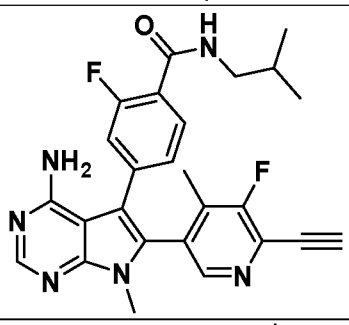
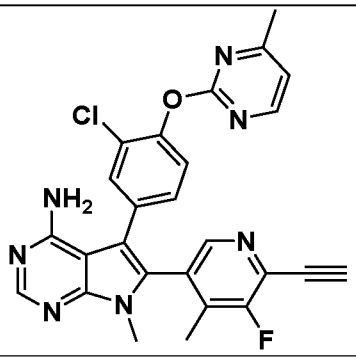
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 6,01 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (m, 3H).	466,15
6-(6-etinil-4-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 3H), 2,42 (s, 3H).	470,10
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,42 (s, 5H), 3,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,14 (s, 1H).	466,15
2-{4-[6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-fluorofenoxi}-4-metilpirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	465,25

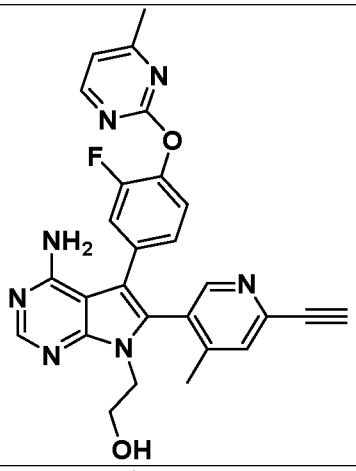
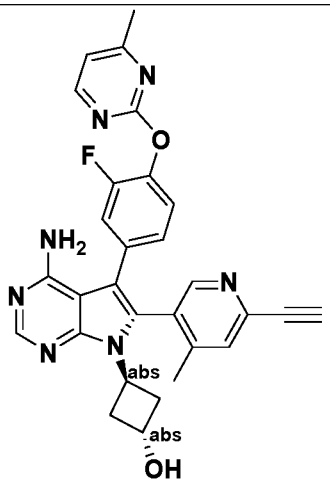
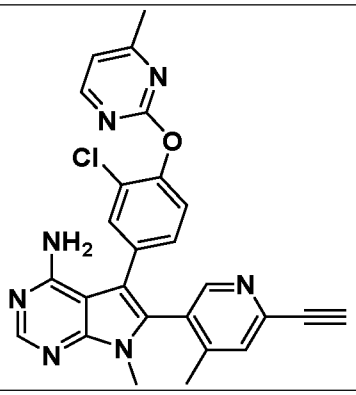
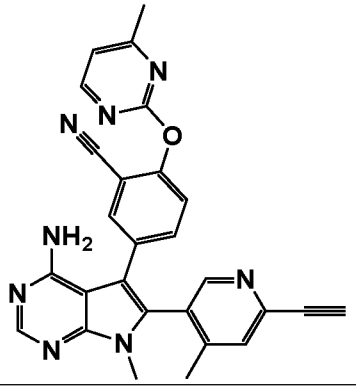
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)metanol		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 5,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	482,15
6-(4-((dimetilamino)metil)-6-etinilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,23 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,97 (s, 6H).	509,40
6-(4-(difluorometil)-6-etinilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) 8,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 -7,11 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 8,3, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	502,15
6-(2-etil-6-etinilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,42 - 2,21 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	480,15

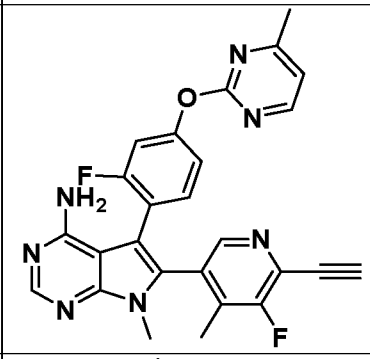
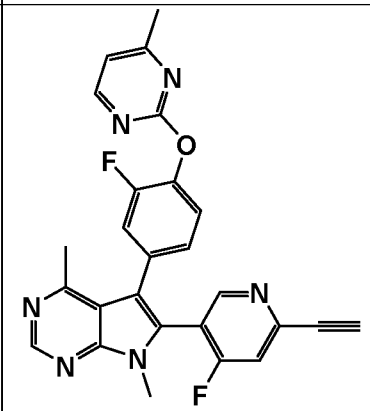
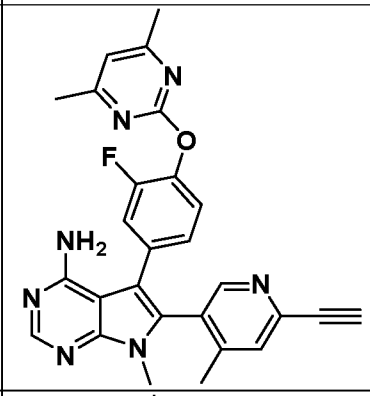
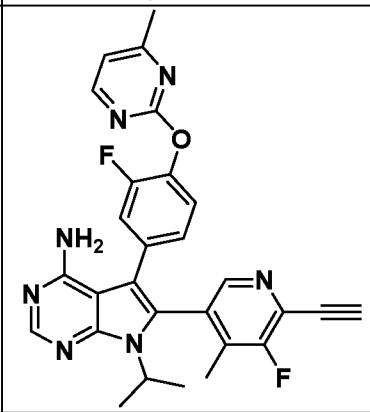
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(4-etil-6-etinilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 10,2 Hz, 4H), 2,22 (dt, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).	480,30
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	494,20
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 isómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,07 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	494,35
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 isómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,04 (dt, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,07 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	494,35

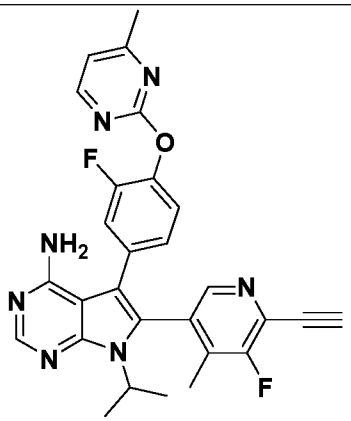
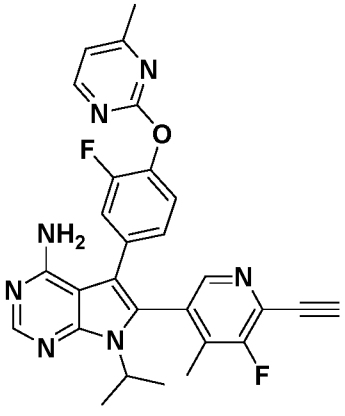
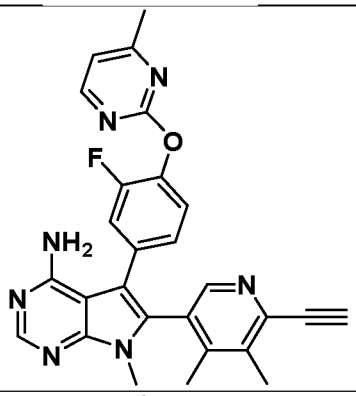
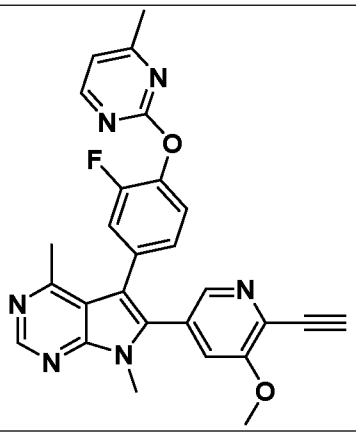
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H),4,43 (s, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	494,20
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (ddd, *J* = 8,3, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,08 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	494,35
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H) 4,42 (s, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)	494,35
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 -7,29 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H),4,43 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).	452,15

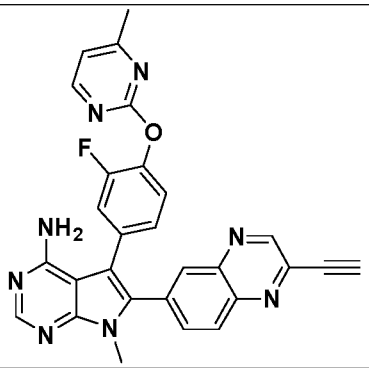
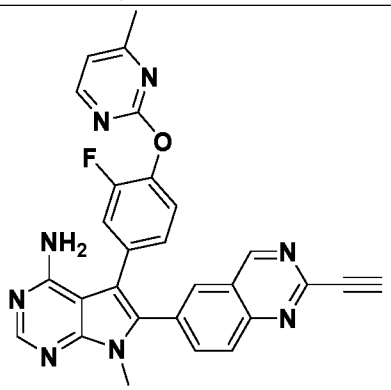
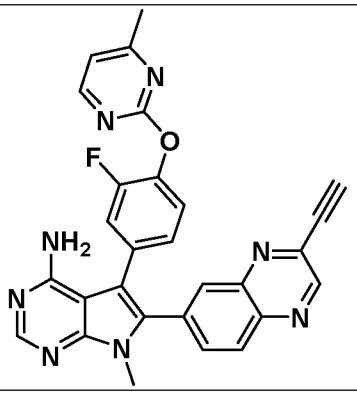
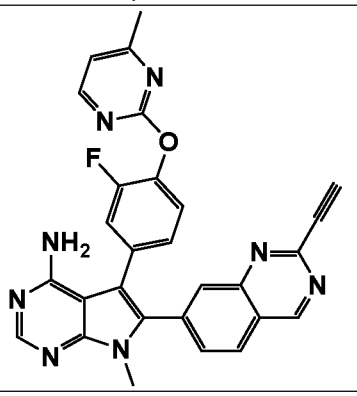
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	465,35
6-(2-etinilpiridin-4-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,60 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,53 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 6,99 (m, 5H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	452,15
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,92 (dt, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	454,10
6-(1-etinilisoquinolin-4-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 - 8,37 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).	502,20

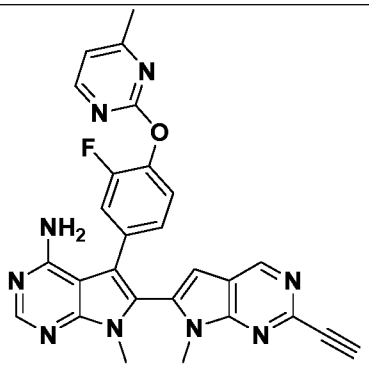
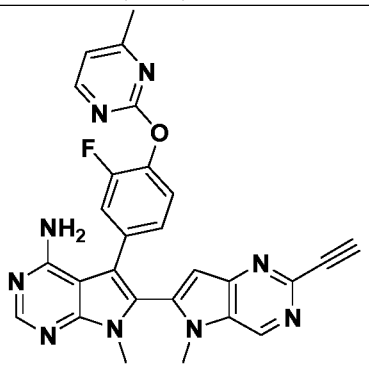
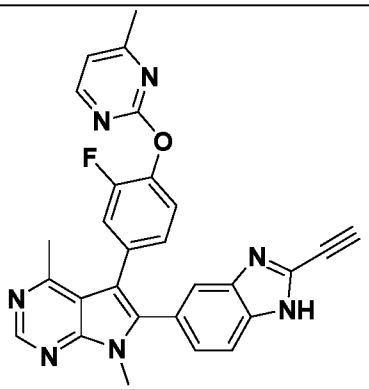
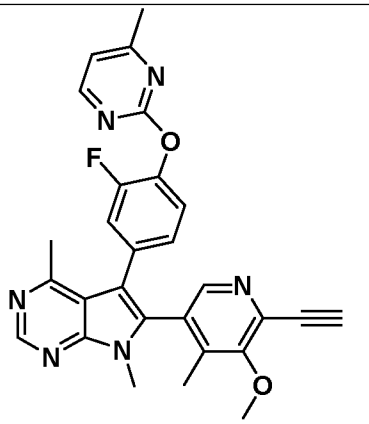
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	449,30
6-(4-cloro-6-etinilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	486,25
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	500,15
4-(4-amino-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-isobutilbenzamida		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 2H), 1,95 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,79 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	475,30
5-(3-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 4,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (d, J = 2,1 Hz, 3H).	500,15

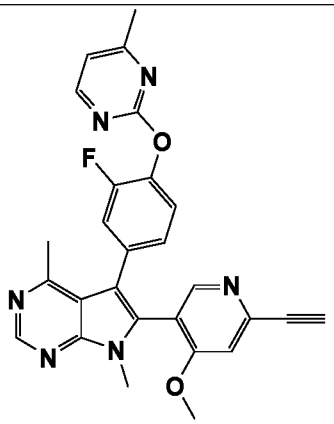
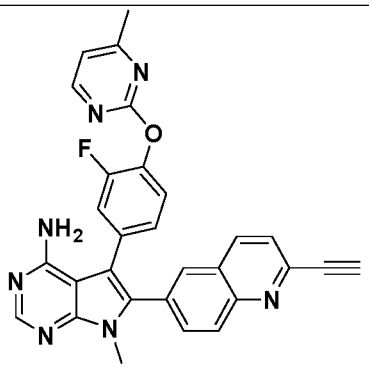
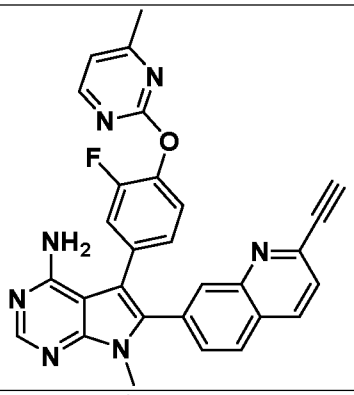
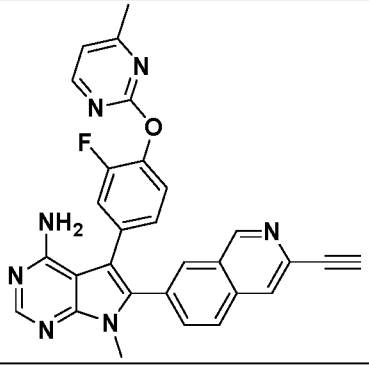
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
2-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etan-1-ol		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,09 (dd, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 3,85 (dt, J = 13,5, 6,2 Hz, 1H), 3,52 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	496,30
(1S,3r)-3-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclobutan-1-ol		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,44 (s, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,10 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,03 (dt, J = 10,6, 6,5 Hz, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).	522,20
5-(3-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 -7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 2H),6,14-6,11(m,1H), 4,43 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	482,15
5-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)benzonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).	473,20

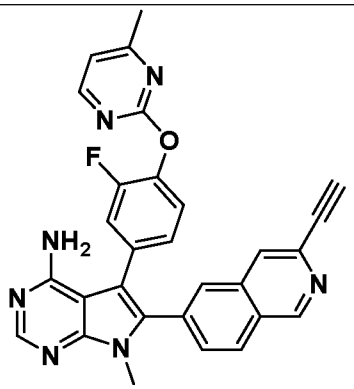
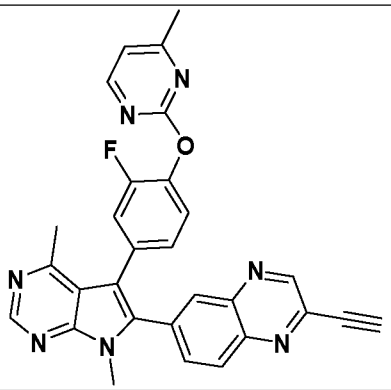
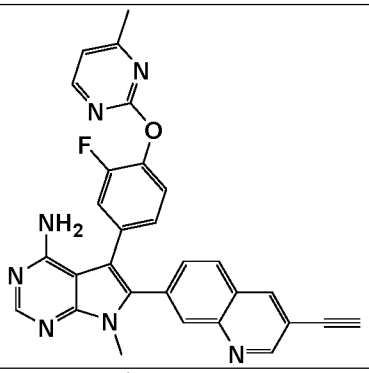
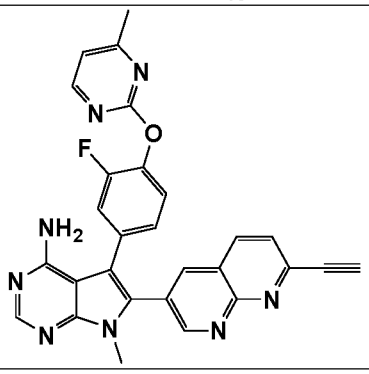
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-{2-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,00 (d, J = 24,8 Hz, 3H).	484,30
6-(6-etinil-4-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 12,6, 6,7 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,41 (d, J = 2,9 Hz, 6H).	469,30
5-{4-[(4.6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-fluorofenil}-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,00 (s, 3H).	480,35
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,02 (ddd, J = 8,4, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,82 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,13 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,99 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	512,35

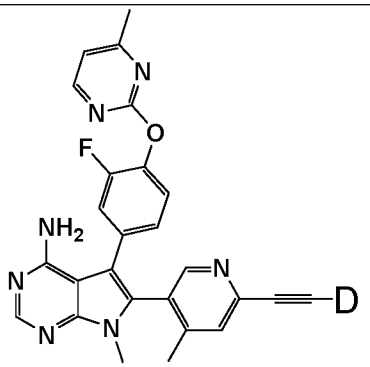
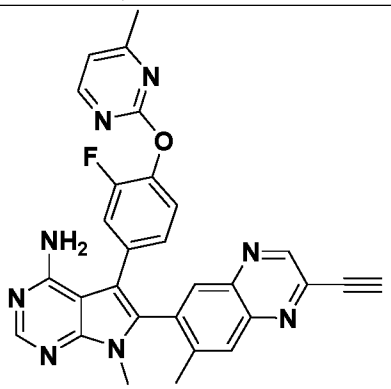
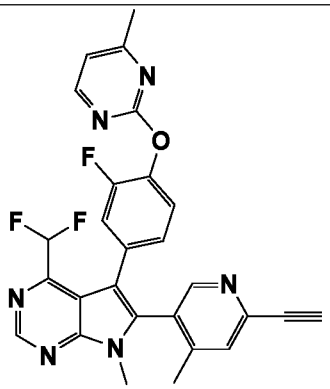
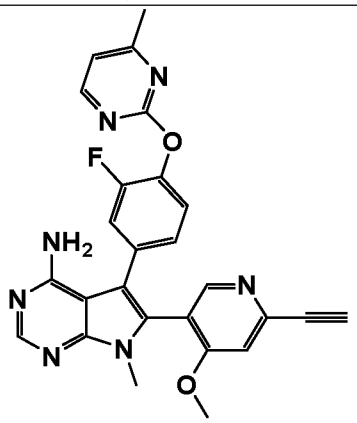
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 Atropisómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 3H), 4,29 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,10 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	512,35
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 Atropisómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 130,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,14 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,00 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	512,40
6-(6-etinil-4.5-dimetilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,40 (d, J = 3,2 Hz, 6H), 2,00 (s, 3H).	480,30
6-(6-etinil-5-metoxipiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ8,79 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41- 7,36 (m, 2H), 7,22 -7,14 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,41 (d, J = 6,3 Hz, 6H).	481,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(2-etinilquinoxalin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,04 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,15 (s, 1H).	503,15
6-(2-etinilquinazolin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,05 - 7,91 (m, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	503,15
6-(3-etinilquinoxalin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	503,15
6-(2-etinilquinazolin-7-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	503,35

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
2'-etinil-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7,7'-dimetil-7H.7'H-[6,6'-bipirrolo[2,3-d]pirimidin]-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)9,07 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	506,20
6-(2-etinil-5-metil-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 11,3, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	506,25
6-(2-etinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ13,36 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,38 -7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,69 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,38 (q, J = 2,0 Hz, 6H).	490,30
6-(6-etinil-5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)8,79 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	495,20

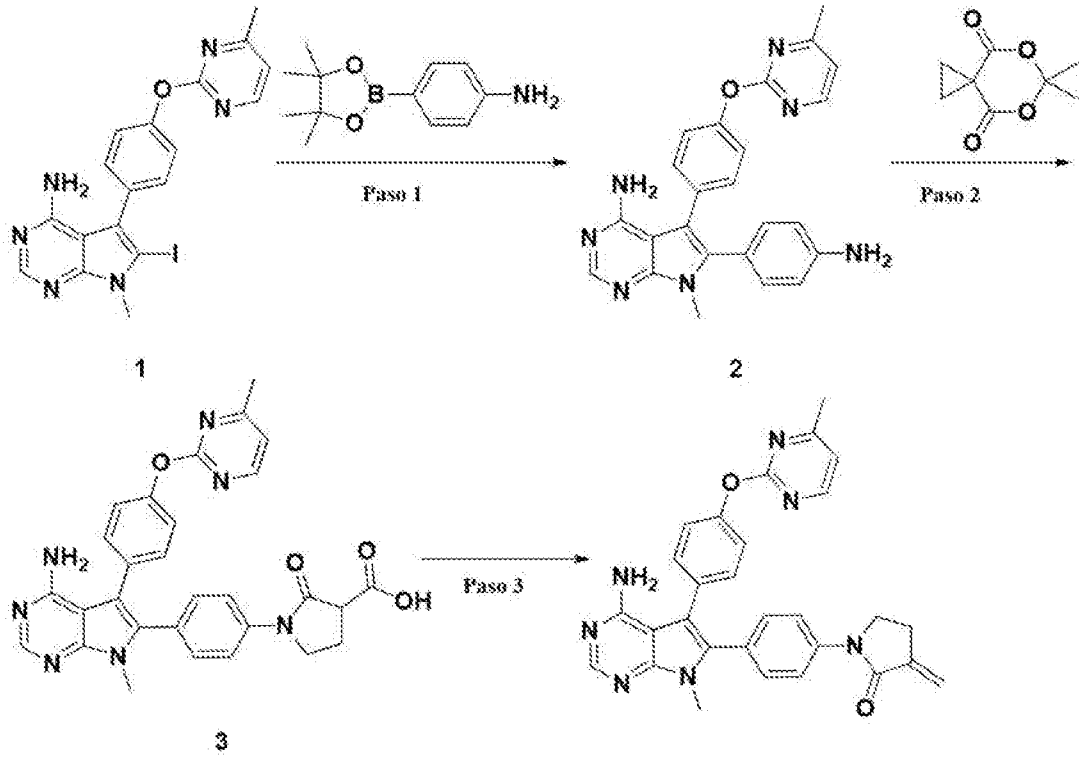
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,41 (s, 6H).	481,15
6-(2-etinilquinolin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	502,20
6-(2-etinilquinolin-7-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,48 -8,41 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,19 -7,11 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	502,20
6-(3-etinilisoquinolin-7-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,28 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)	502,35

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(3-etinilisoquinolin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,2-5,4(s,1H), 4,37 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	502,25
2-etinil-6-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)quinoxalina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	502,35
6-(3-etinilquinolin-7-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	502,20
6-(7-etinil-1.8-naftiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) 8,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,00-6,72(s,1H), 4,70 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	503,25

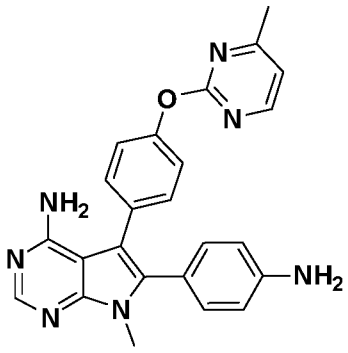
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-(etinil-d)-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	467,20
6-(2-etinil-7-metilquinoxalin-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).	517,20
4-(difluorometil)-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 9,06 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 7,50 -7,41 (m, 2H), 7,28 (ddd, J = 8,3, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	501,15
6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	482,15

Ejemplo 29

Esquema 26

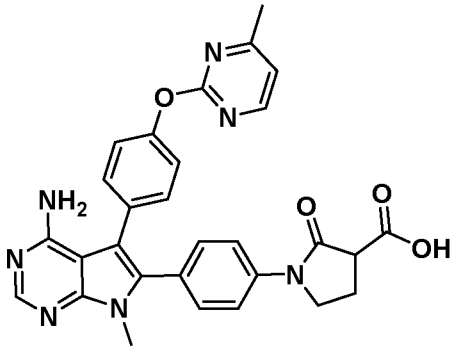


6-(4-aminofenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



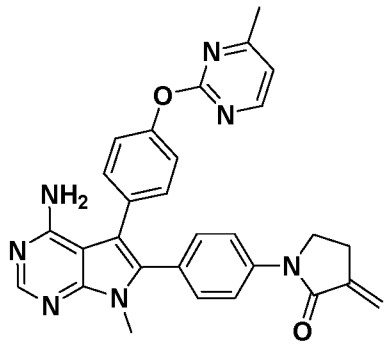
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-yodo-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (5 g, 10,9 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (3,1 g, 14,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (804 mg, 1,1 mmol), K_3PO_4 (6,9 g, 32,7 mmol), DMF/H_2O (16: 1, 50 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue disuelto con ACN (50 ml), y filtrado, la torta de filtración fue lavada con ACN, secada bajo presión reducida para obtener 6-(4-aminofenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3 g, 65%) como un sólido blanquecino.

Ácido 1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(4-aminofenil)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3 g, 7 mmol), 6,6-dimetil-5,7-dioxaspiro[2,5]octano-4,8-diona (2,38 g, 14 mmol), EtOH (50 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada O/N a 90 °C. El solvente fue evaporado al vacío, el residuo fue lavado con acetato de etilo (50 ml), y filtrado, la torta de filtración fue lavada con ACN, secada bajo presión reducida para obtener ácido 1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (2 g, 53%) como un sólido blanquecino.

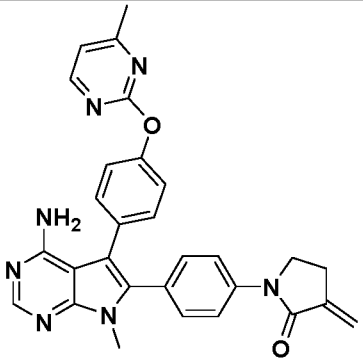
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona

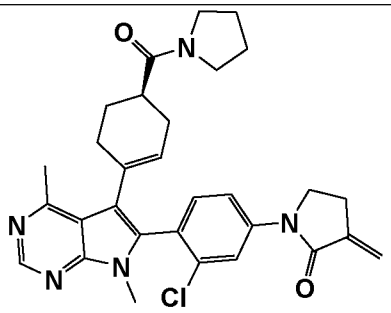
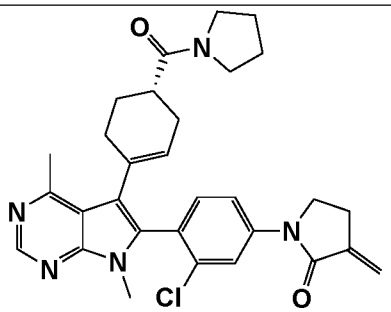
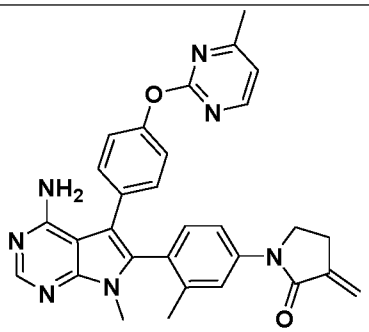
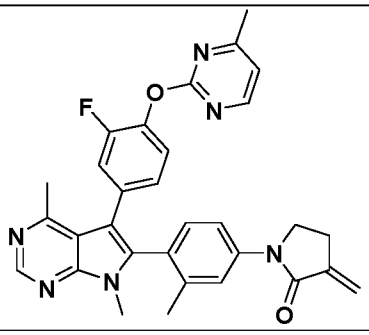
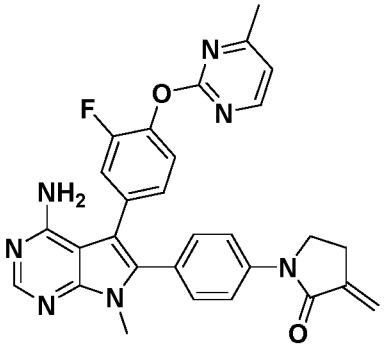


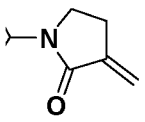
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (2 g, 3,73 mmol), HCHO acuoso (0,46 g, 5,6 mmol), dietilamina (0,54 g, 7,46 mmol) y DMF (30 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. Luego de enfriar, la mezcla fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con DCM/MeOH (50: 1 ~ 10: 1). El producto crudo fue purificado por HPLC-prep para obtener 1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona (150 mg,) como un sólido blanquecino.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 29 se indican en la tabla 28 a continuación.

Tabla 28. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

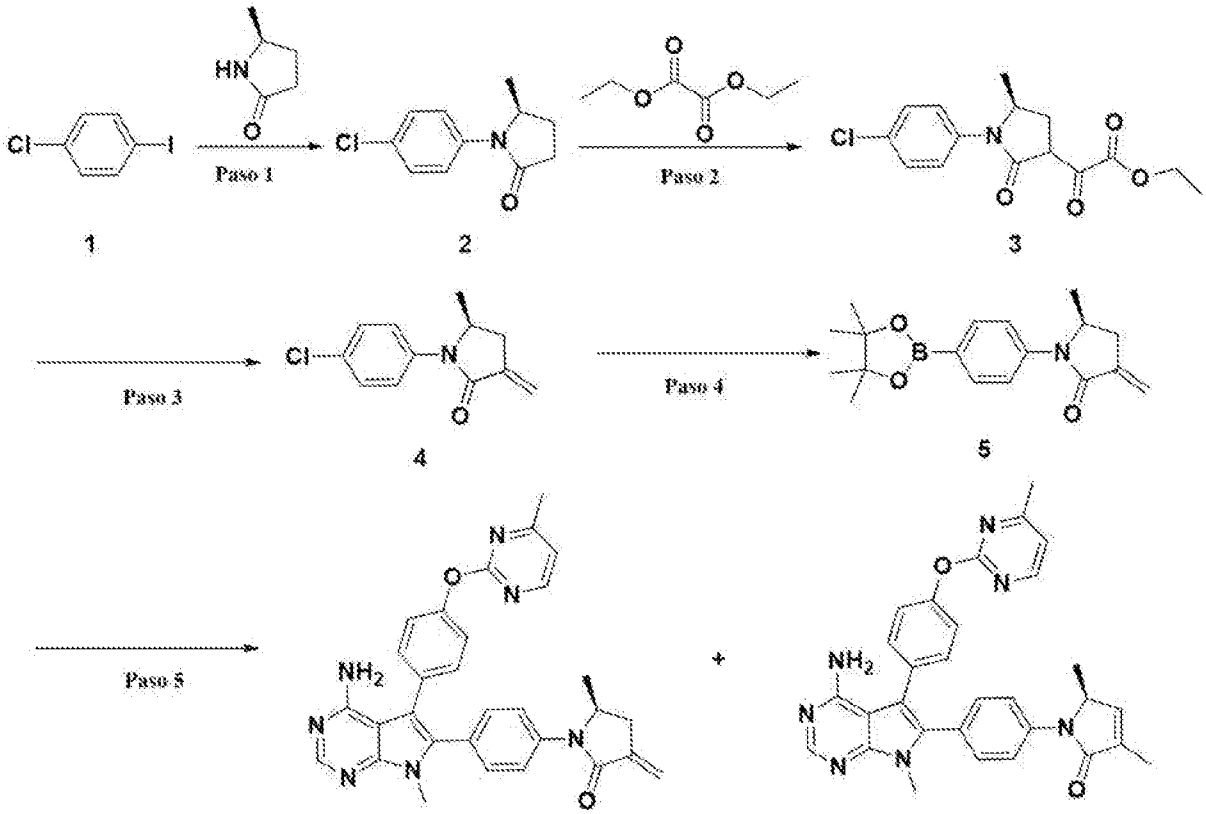
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 4H), 7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H).	504,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-1-(3-cloro-4-(4,7-dimetil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,6, 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,6, 8,5 Hz, 1H), 5,98 (td, J = 2,8, 1,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,5, 4,3 Hz, 1H), 5,55 (dt, J = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 3,96 (qt, J = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3,43 (td, J = 6,7, 5,1 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (tt, J = 5,9, 2,6 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,36 - 1,69 (m, 10H), 1,48 (ddt, J = 29,8, 12,3, 6,6 Hz, 1H).	530,25
(S)-1-(3-cloro-4-(4,7-dimetil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,5, 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,6, 8,5 Hz, 1H), 5,98 (td, J = 2,8, 1,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,6, 4,1 Hz, 1H), 5,55 (td, J = 2,6, 1,0 Hz, 1H), 3,96 (qt, J = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,67 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,29 - 1,69 (m, 10H), 1,46 (dtt, J = 29,5, 12,2, 6,7 Hz, 1H).	530,25
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,40(d, J = 8,4Hz, 1H), 7,26 (t, J= 8,4Hz, 2H), 7,16 – 7,13(m, 3H), 5,92 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,90 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,87 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).	518,20
1-(4-(5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN 1H: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 2H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,88 (d, J = 14,1 Hz, 0H), 2,88 (s, 2H), 2,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,05 (s, 3H).	535,40
1-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 5,93 (dt, J = 2,8, 1,7 Hz, 1H), 5,49 (dt, J = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,88 (dt, J = 7,1, 3,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).	522,20

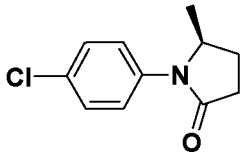
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,94 (q, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,50 (q, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,51 (dt, *J* = 10,1, 6,7 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,17 (m, 2H), 1,88 (dd, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 4H), 1,76 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).	497,20
(S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 5,94 (td, *J* = 2,8, 1,1 Hz, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 1H), 5,51 (td, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (dt, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 3,43 (dt, *J* = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,95 - 2,80 (m, 3H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 1,88 (h, *J* = 6,5, 5,6 Hz, 4H), 1,81 - 1,55 (m, 4H).	497,15

Ejemplo 30

Esquema 27

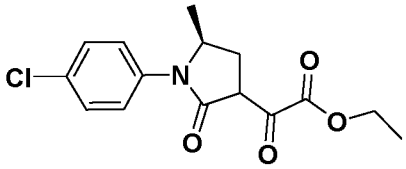


(S)-1-(4-clorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona



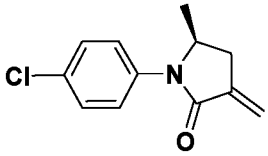
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con (5S)-5-metilpirrolidin-2-ona (1 g, 10,0 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (3,57 g, 15,0 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (196 mg, 2,00 mmol), CuI (191 mg, 1,00 mmol), CsF (9,78 g, 30,00 mmol), THF (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto dio como resultado (S)-1-(4-clorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (1,91 g, 91%).

Etil 2-((5S)-1-(4-clorofenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato



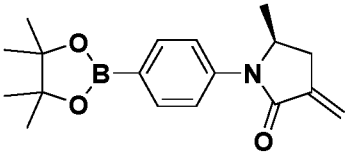
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con (5S)-1-(4-clorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (1 g, 4,76 mmol), dietil oxalato (764 mg, 5,23mmol), NaH (228 mg, 9,52 mmol), THF (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con H_2O (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto dio como resultado etil 2-((5S)-1-(4-clorofenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato (1,1 g, 74,8%).

(S)-1-(4-clorofenil)-5-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona



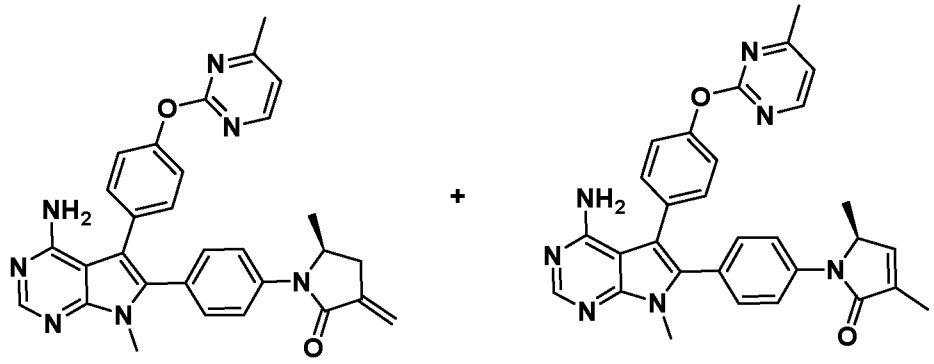
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con etil 2-[(5S)-1-(4-clorofenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-2-oxoacetato (1,1 g, 3,55 mmol), (CH2O)n (513 mg, 17,7 mmol), Et2NH (657 mg, 10,6 mmol), DMF (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto dio como resultado (S)-1-(4-clorofenil)-5-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona (300 mg, 38%).

(S)-5-metil-3-metilen-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona



Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con (5S)-1-(4-clorofenil)-5-metil-3-metilidenopirrolidin-2-ona (300 mg, 1,35 mmol), AcOK (396 mg, 4,05 mmol), Xphos-2G (155 mg, 135 µmol), Xphos (212 mg, 270 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano (8 ml), y la mezcla fue agitada a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (8 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto dio como resultado (S)-5-metil-3-metilen-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona (300 mg, 71%).

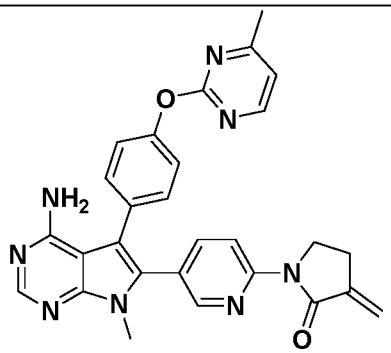
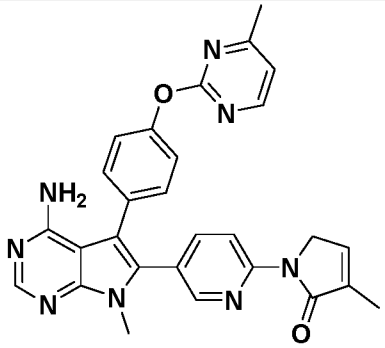
(S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-5-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona y (S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3,5-dimetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona

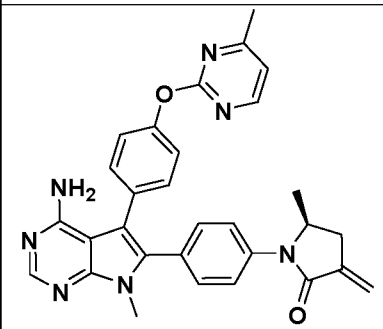
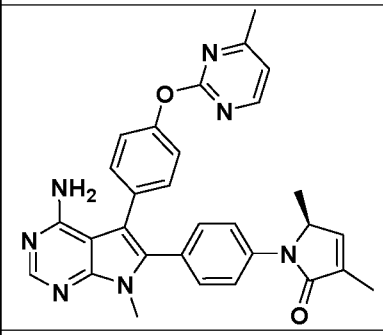
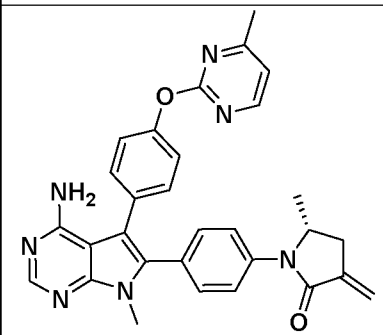
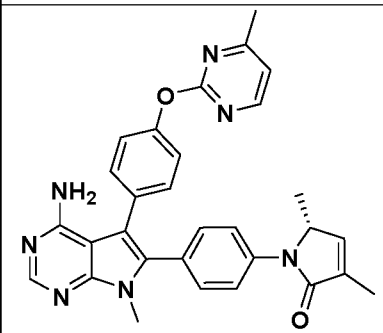
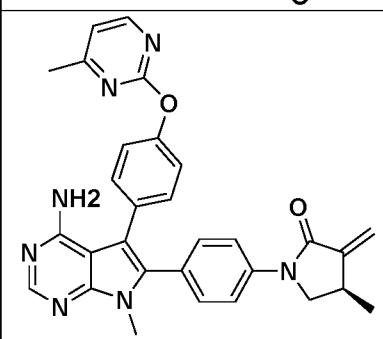


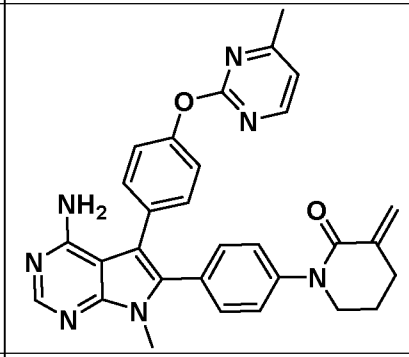
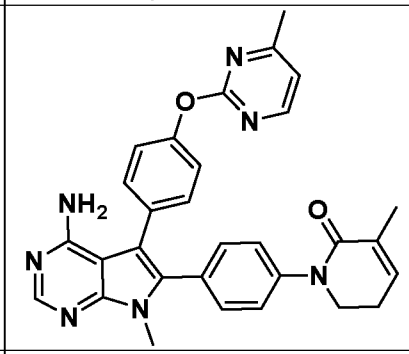
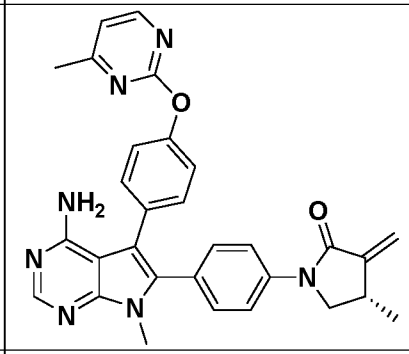
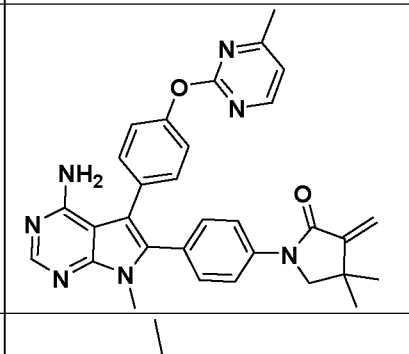
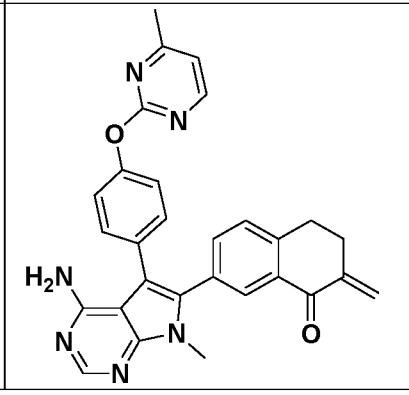
Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con(5S)-5-metil-3-metilideno-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona (200 mg, 638 µmol), 6-yodo-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (350 mg, 765 µmol), K_3PO_4 (337 mg, 1,59 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (46,6mg, 63,8 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME (5 ml) y H_2O (1 ml), y la mezcla fue agitada a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (2 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (5 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Hex (0,2%IPAmine): (EtOH: DCM=1: 1)=50: 50). La liofilización dio como resultado (5S)-1-[4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-5-metil-3-metilidenopirrolidin-2-ona (2,5 mg, 0,7%) como un sólido blanco amorfo y (5S)-1-[4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-3,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ona (120,7 mg, 36,5%) como un sólido blanco amorfo.

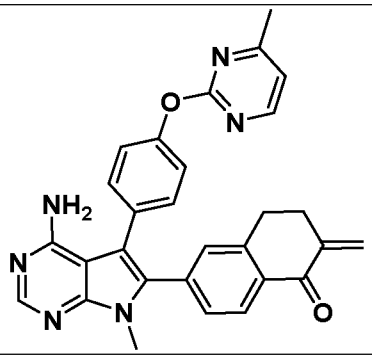
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 30 se indican en la tabla 29 a continuación.

Tabla 29. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 - 8,44 (m, 2H), 8,40 - 8,39 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,02 - 5,96 (m, 2H), 5,57 - 5,52 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).	505,25
1-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-3-metil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,35-8,34 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,54 (q, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,86 (q, *J* = 1,9 Hz, 3H).	505,25

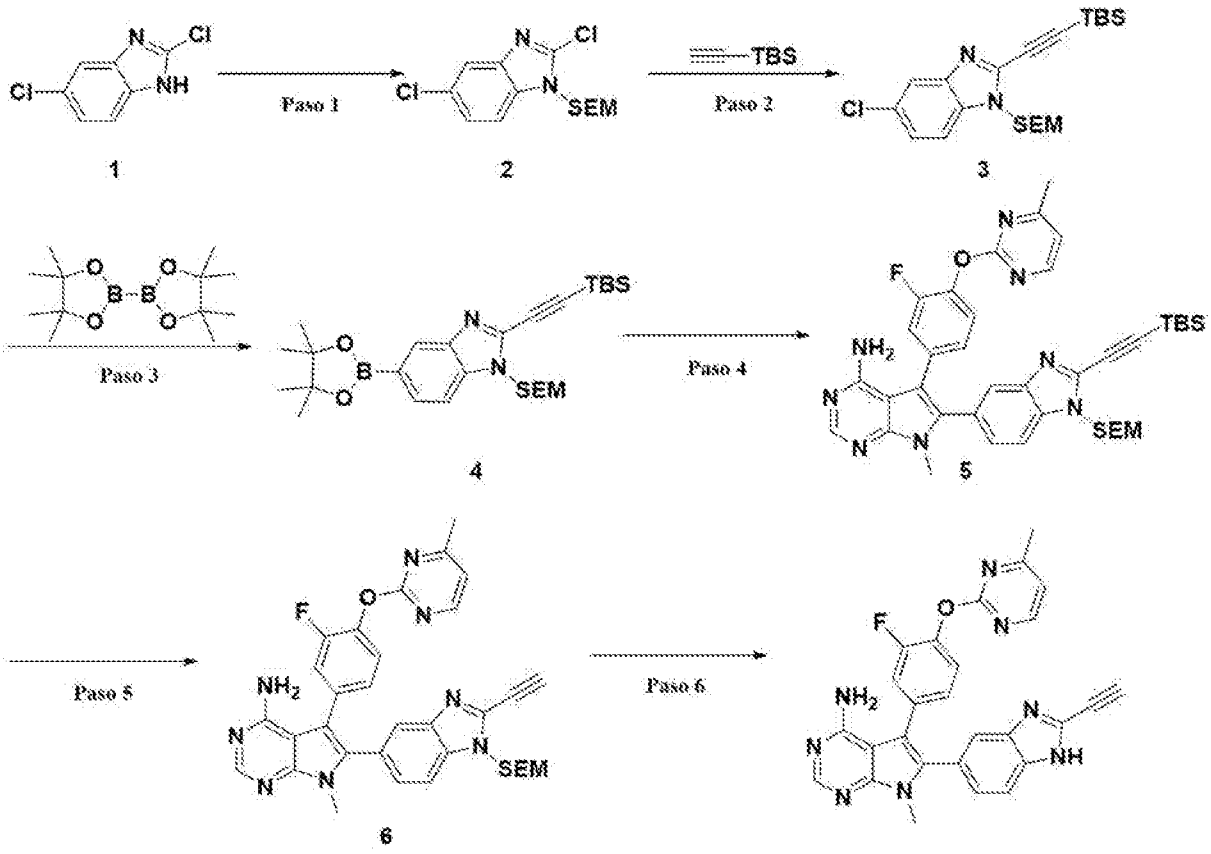
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-5-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,40 – 8,38 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34-7,17（m, 3H）, 6,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,81 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	518,22
(S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3,5-dimetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 4H), 7,18 – 7,02 (m, 3H), 7,03 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,85-4,83(m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,94 (3, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	518,22
(R)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-5-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,42 – 8,36 (m, 2H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 4H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	518,22
(R)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3,5-dimetil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,42 – 8,36 (m, 2H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	518,22
(R)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,23 -7,16 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 9,4, 8,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 9,5, 5,6 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	518,35

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metilenpiperidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 3H), 6,18-5,74 (m, 2H), 5,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 2H).	518,25
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-(4-metilpirimidin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-metil-5.6-dihidropiridin-2(1H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,69-6,46 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,42-2,36 (m, 5H), 1,82-1,80 (m, 3H).	518,35
(S)-1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4-metil-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ8,39 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,82 - 7,62 (m, 2H), 7,36 -7,28 (m, 4H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 9,4, 5,5 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	518,35
1-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-4.4-dimetil-3-metilenpirrolidin-2-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).	532,20
7-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilen-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,35-7,27 (2H, m), 7,22-7,10 (3H, m), 5,81 (3H, dd), 3,61 (3H, s), 3,02 (2H, t), 2,90-2,82 (2H, m), 2,40 (3H, s)	489,30

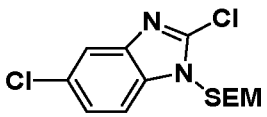
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-metilen-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,35 -7,27 (m, 2H), 7,24- 7,13 (m, 3H), 6,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).	489,35

Ejemplo 31

Esquema 28

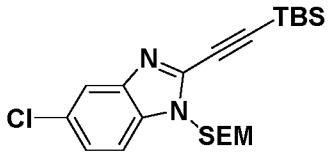


2,5-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol



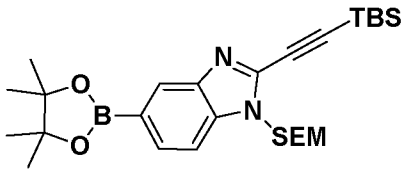
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol (1 g, 5,4 mmol), Dimetilformamida (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó NaH (60%, 259 mg, 6,48 mmol), y la solución fue agitada durante 10 min a 0oC. Se agregó SEMCl (896 mg, 5,4 mmol), y la solución fue agitada durante 10 h a 0oC. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. La mezcla resultante fue purificada por una Columna C18. La concentración al vacío dio como resultado 2,5-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (820 mg, 48%) como un aceite amarillo.

2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-5-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol



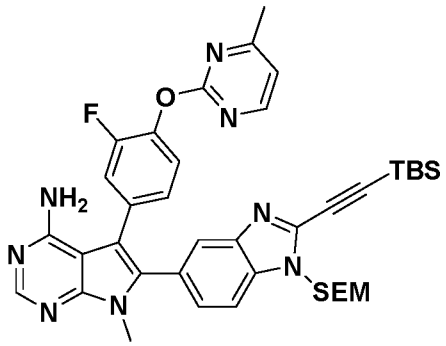
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,5-dicloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (800 mg, 1,30 mmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (274 mg, 1,96 mmol), Pd(PPh3)2Cl2 (183 mg, 261 µmol), CuI (99 mg, 0,52 mmol), TEA (395 mg, 3,09 mmol) y una barra de agitación. Se agregó dimetilformamida (20 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. La mezcla resultante fue purificada por una Columna C18. La concentración al vacío dio como resultado 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-5-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (500 mg, 47%) como un aceite amarillo.

2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol



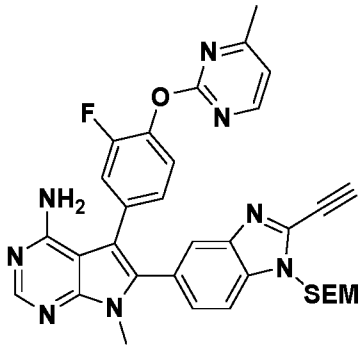
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-5-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (480 mg, 1,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (579 mg, 2,28 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (83 mg, 114 µmol), AcOK (335 mg, 3,42 mmol) y una barra de agitación. Se agregó dioxano (10 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla resultante fue purificada por una Columna C18. La concentración al vacío dio como resultado 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (550 mg, 94%) como un aceite blanco.

6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



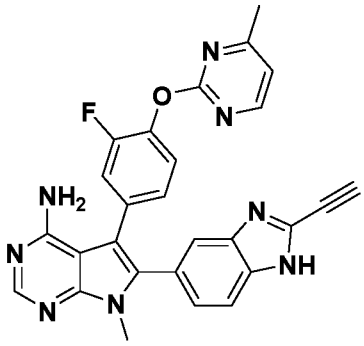
Paso 4: Un vial de reacción resellable fue cargado con 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol (480 mg, 0,86 mmol), 5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (273 mg, 0,57 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (42 mg, 57 µmol), K_3PO_4 (363 mg, 1,71 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME: agua = 10: 1 (10 ml), y la solución fue agitada durante 1h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep. La concentración al vacío dio como resultado 6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (260 mg, 62%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(2-etinil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(2-etinil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (240 mg, 0,33 mmol), THF (4 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (1 M, 0,7 ml, 0,66 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con DCM/MeOH (8: 1). La concentración al vacío dio como resultado 6-(2-etinil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 49%) como un aceite amarillo.

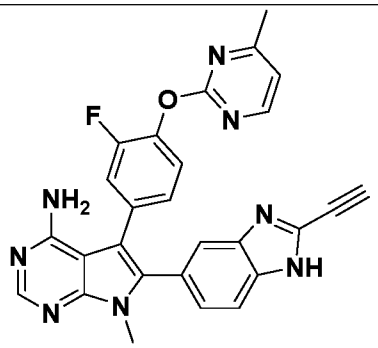
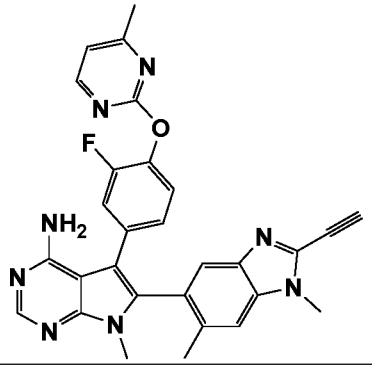
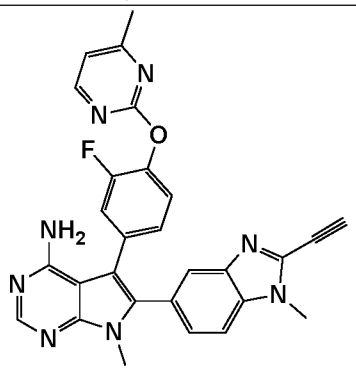
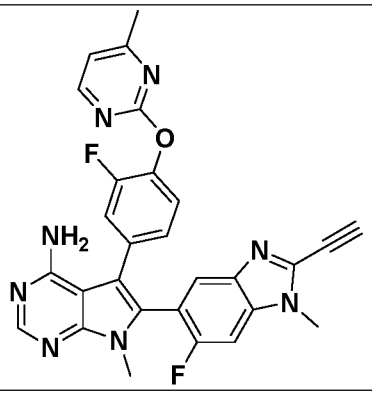
6-(2-etinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

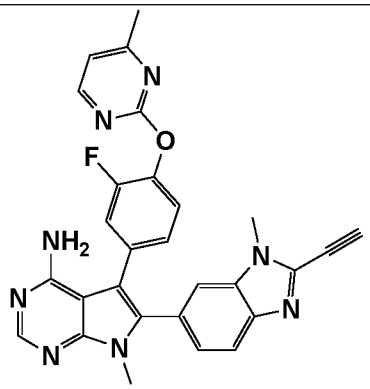
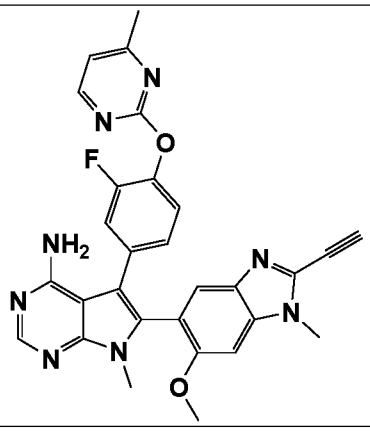


Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(2-etinil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (80 mg, 852 µmol), DCM (4 ml) y una barra de agitación. Se agregó TFA (44 mg, 0,39 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue en vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%NH3.H_2O), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 30 B a 65 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,22). La liofilización dio como resultado 6-(2-etinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (22,1 mg, 35%) como un sólido blanquecino amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 31 se indican en la tabla 30 a continuación.

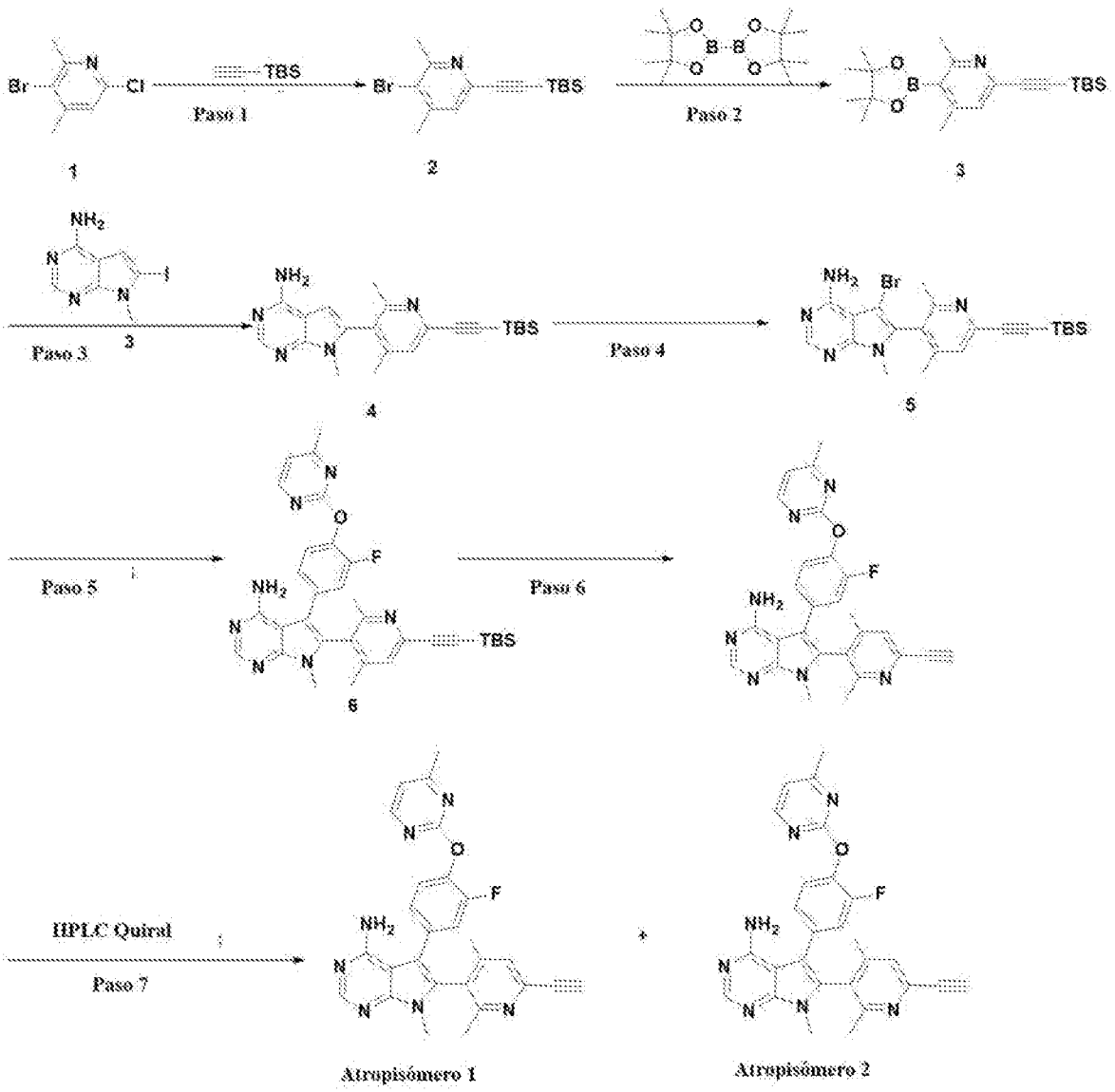
Tabla 30. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(2-etinil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 - 7,18 (m, 4H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 4,67 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	491,20
6-(2-etinil-1.6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz,1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,87 (s,3H), 2,38 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	519,25
6-(2-etinil-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 2H), 7,24 – 7,06 (m, 3H), 5,99 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	505,20
6-(2-etinil-6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)8,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,8, 8,1 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	523,20

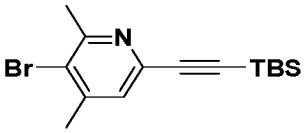
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(2-etinil-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 -7,14 (m, 3H), 7,14 -7,08 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	505,20
6-(2-etinil-6-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 -7,10 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	535,20

Ejemplo 32

Esquema 29

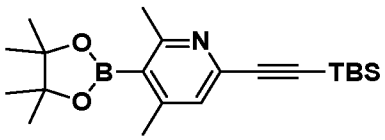


3-bromo-6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridina



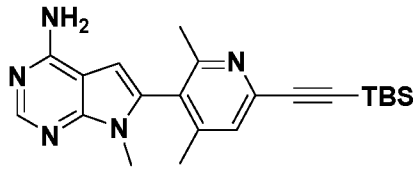
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-bromo-6-cloro-2,4-dimetilpiridina (8 g, 36,2 mmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (5,58 g, 39,8 mmol), CuI (1,37 g, 7,24 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,54 g, 3,62 mmol), TEA (10,9 g, 108 mmol), dimetilformamida (100 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2h a 80 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue combinada y lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 3-bromo-6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridina (10,0 g, 85%) como un aceite blanquecino.

6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



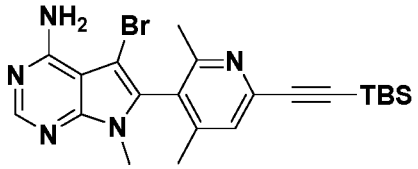
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-bromo-6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridina (9,6 g, 29,52 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14,88 g, 59,04 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,15 mg, 2,95 µmol), AcOK (8,66 g, 88,44 mmol), dimetilformamida (150 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,5 g, 27%) como un sólido blanquecino amorfo.

6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



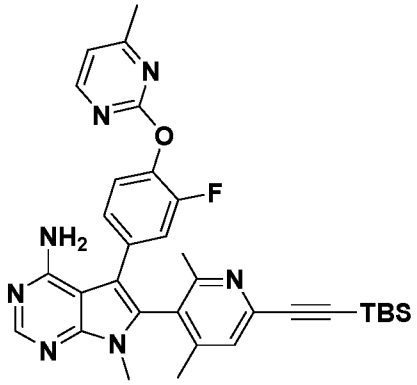
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,3 g, 3,49 mmol), 6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (952 mg, 3,49 mmol), bis(adamantan-1-il)(butil)fosfano (125 mg, 349 µmol), paladio (1+) 2'-amino-1,1'-bifenil-2-il bis(adamantan-1-il)(butil)fosfano cloruro (233 mg, 349 µmol), K_3PO_4 (2,2 g, 1,05 mmol), dioxano/H_2O (15 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 37%) como un sólido amarillo amorfo.

5-bromo-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



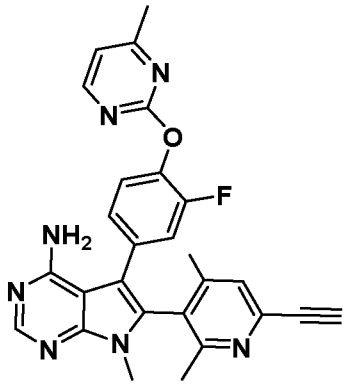
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,27 mmol), NBS (272 mg, 1,53 mmol), dimetilformamida (20 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 20 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 12: 1). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 88,3%) como un sólido amorfo rojo.

6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



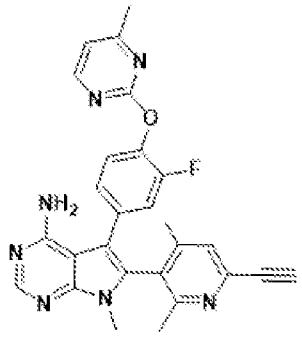
Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (460 mg, 977 µmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (643 mg, 1,95 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (112 mg, 97,7 µmol), K_3PO_4 (621 mg, 2,93 mmol), DME/H_2O (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM. La fase orgánica fue lavada con solución salina tres veces, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (250 mg, 43%) como sólido anaranjado amorfo.

6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

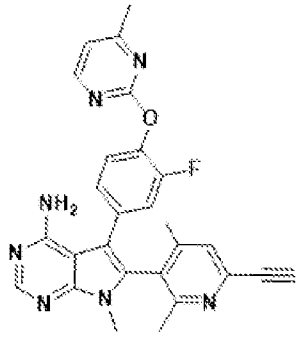


Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (230 mg, 387 µmol), CsF (176 mg, 1,16 mmol), y una barra de agitación. Se agregó tetrahidrofurano (8 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC(Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm.5um ; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 45 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,12;). La liofilización dio como resultado 6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 208 µmol) como sólido blanquecino amorfo.

6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



PICO 1

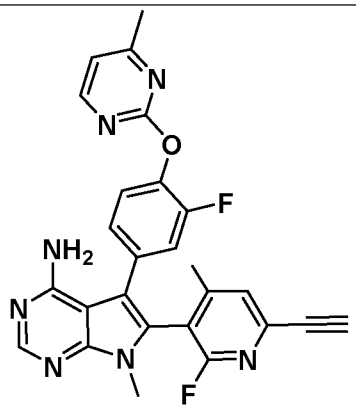
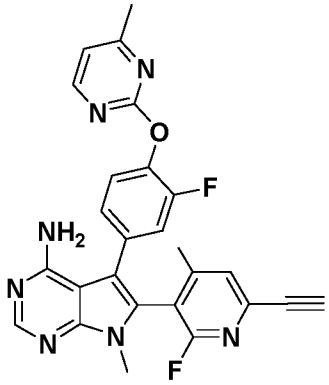


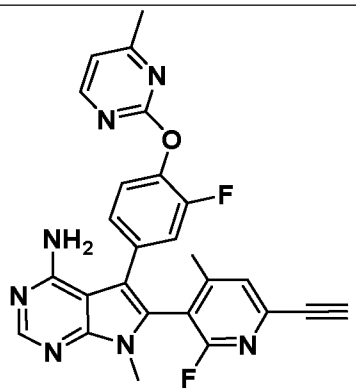
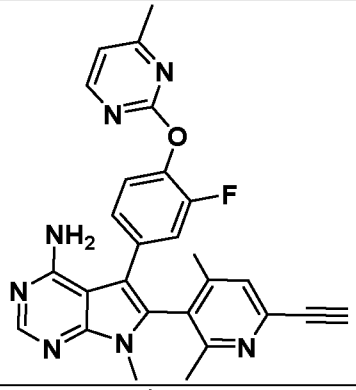
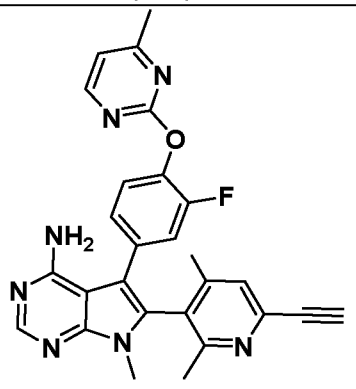
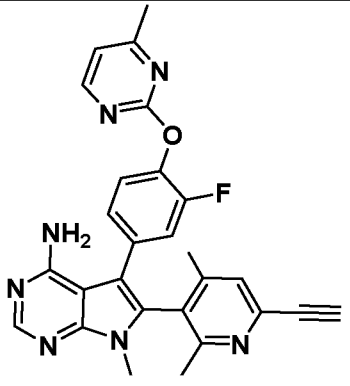
PICO 2

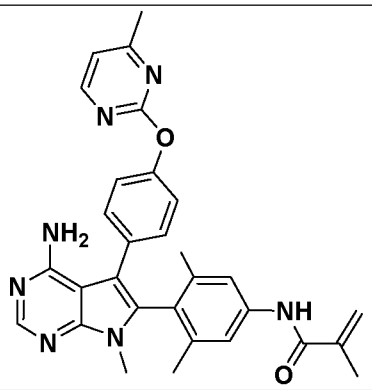
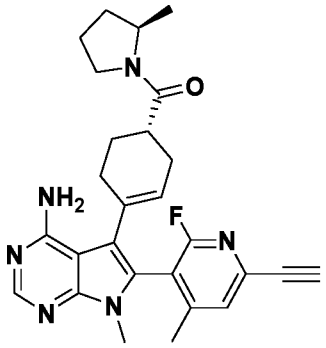
Paso 7: El material crudo resultante fue purificado por HPLC Prep Quiral (Columna: DZ-CHIRALPAK IF-3, 4,6*50mm, 3um; Fase Móvil A: Hex (0,2%IPAmine): (EtOH: DCM=1: 1)=75: 25). La liofilización dio como resultado 6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (PICO 1) (33,7 mg, 70,2 µmol, 33,7%) como un sólido blanquecino amorfo; 6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (PICO 2) (25 mg, 52,1 µmol, 25%) como un sólido blanquecino amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 32 se indican en la tabla 31 a continuación.

Tabla 31. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

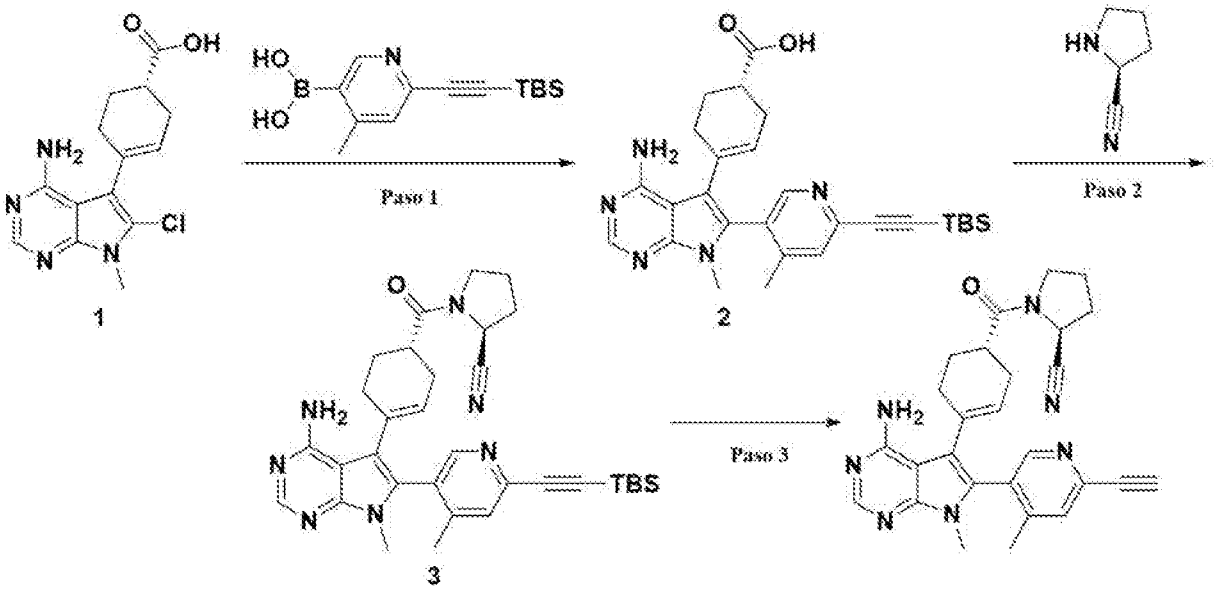
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,3, 2,1 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	484,15
6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina Atropisómero 1		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 11,3, 2,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,50 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	484,15

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 Atropisómero 2	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 11,3, 2,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,50 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	484,15
6-(6-etinil-2.4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,32(s,3H), 2,38 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).	480,15
6-(6-etinil-2.4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 Atropisómero 1	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	480,15
6-(6-etinil-2.4-dimetilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	 Atropisómero 2	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	480,15

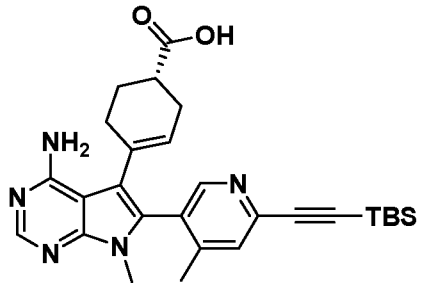
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetilfenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,28 – 7,10 (m, 5H), 5,80 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (m, 9H).	520,40
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,14 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,01(s,1H), 3,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,17 (s, 5H), 1,91-1,80 (s, 5H), 1,62 (s, 1H), 1,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,17 – 1,03 (m, 3H).	473,30

Ejemplo 33

Esquema 30

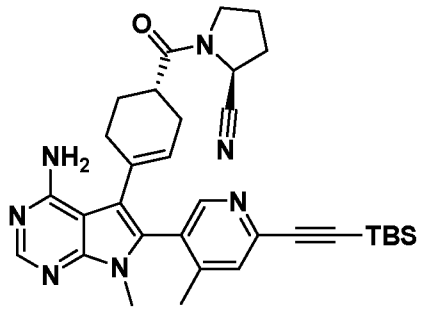


Ácido (S)-4-(4-amino-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico



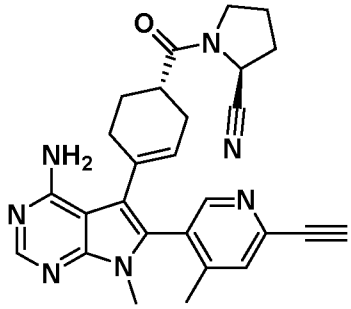
Paso 1: Un matraz de fondo redondo fue cargado fue cargado con ácido (1S)-4-{4-amino-6-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}ciclohex-3-eno-1-carboxílico (6 g, 19,5 mmol), ácido {6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}borónico (10,7 g, 39,0 mmol), Na_2CO_3 (6,19 g, 58,4 mmol), Xphos Pd.G3. (1,65 g, 1,95 mmol), Xphos (928 mg, 1,95 mmol), dioxano/H_2O (120 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue filtrada, lavada con DCM, el filtrado fue concentrado al vacío y luego el material crudo resultante fue purificado por combiflash (A: 0,1% de TFA en agua, B: acetonitrilo). La concentración al vacío dio como resultado ácido (1S)-4-(4-amino-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico (6,20 g, 63%) como un sólido amarillo.

(S)-1-((S)-4-(4-amino-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido (1S)-4-(4-amino-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico (5 g, 9,96 mmol), (2S)-pirrolidina-2-carbonitrilo (2,86 g, 29,8 mmol), HATU (7,56 g, 19,9 mmol), DMF (100 ml) y una barra de agitación. Se agregó DIEA (15,0 g, 116 mmol), y la solución fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (150 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 200 g; eluyendo con diclorometano / metanol; relación=30: 1). La concentración al vacío dio como resultado (2S)-1-[(1S)-4-(4-amino-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina-2-carbonitrilo (2,80 g, 48%) como un aceite oscuro.

(S)-1-((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo

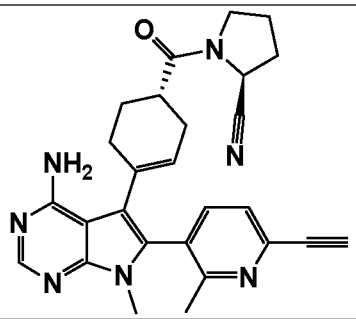
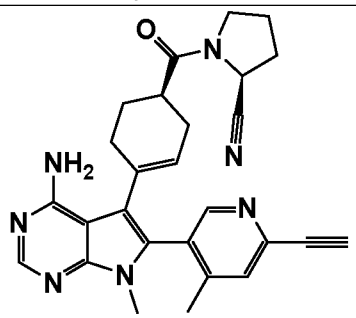
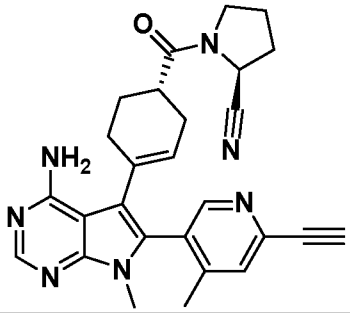


Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con (2S)-1-[(1S)-4-(4-amino-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina-2-carbonitrilo (2,7 g, 4,65 mmol), THF (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (1,21 g, 4,65 mmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (150 ml), y la fase acuosa fue extraída

con DCM (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por flash (Fase Móvil A: Agua, Fase Móvil B: ACN). El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: Xselect CSH OBD Column 30*150mm 5um, n; Fase Móvil A: Agua (0,1%FA), Fase Móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 45 B en 7 min; 220 nm; RT1: 7,13; RT2). La liofilización dio como resultado (2S)-1-[(1S)-4-[4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina-2-carbonitrilo (520 mg, 24%) como un sólido blanquecino amorfo.

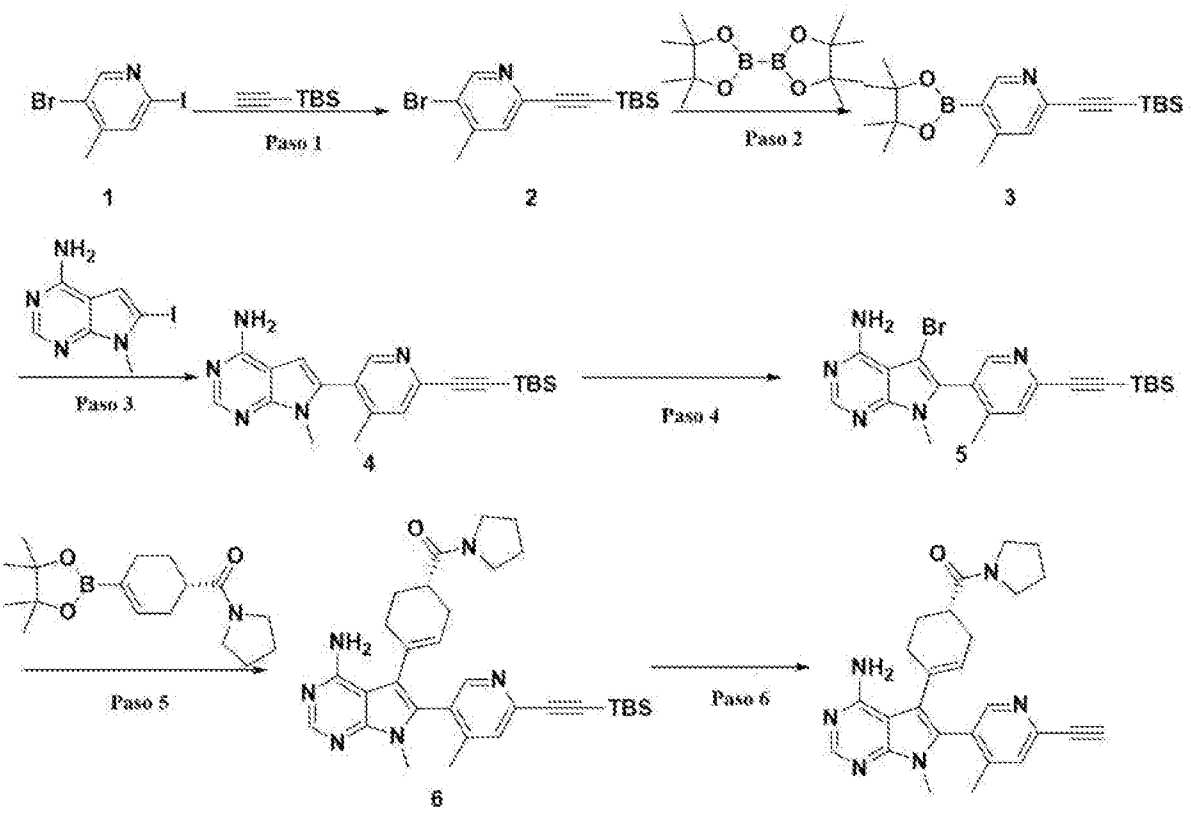
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 33 se indican en la tabla 32 a continuación.

Tabla 32. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

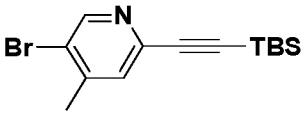
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(2S)-1-[(1S)-4-[4-amino-6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,88 – 7,64 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,70 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,92 – 4,54 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,09 – 1,73 (m, 4H), 1,61 (s, 2H).	466,30
(2S)-1-[(1R)-4-[4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, *J* = 25,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 28,0 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 7,9, 3,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,70 – 3,48 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 5H), 2,06 – 1,83 (m, 4H), 1,72 – 1,58 (m, 2H).	466,20
(2S)-1-[(1S)-4-[4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,70 (dt, *J* = 7,3, 3,2 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,65 – 3,42 (m, 1H), 3,38 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,14 (s, 5H), 2,07 – 1,81 (m, 4H), 1,60 (s, 2H).	466,35

Ejemplo 34

Esquema 31

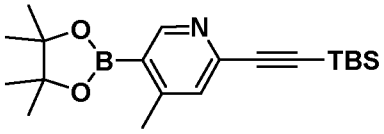


5-bromo-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridina



Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-2-yodo-4-metilpiridina (5,00 g, 16,8 mmol), dimetilformamida (50 ml), CuI (1,28 g, 6,72 mmol), Et_3N (8,48 g, 84 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,36 g, 3,36 mmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (2,35 g, 16,8 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (200 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con heptanos / acetato de etilo; 10: 1). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridina (4 g, 77%) como un sólido amarillo amorfo.

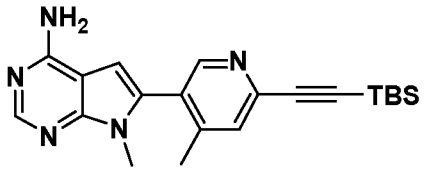
2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridina (3,5 g, 11,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,07 g, 12,1 mmol), AcOK (2,37 g, 24,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (589 mg, 807 µmol), dioxano (40 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua 0~50%). La liofilización dio como resultado 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,90 g, 90%) como un sólido

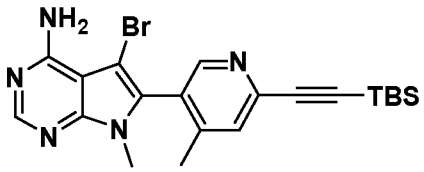
blanquecino amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



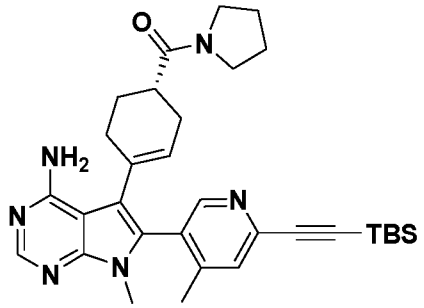
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,6 g, 7,26 mmol), 6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,67 g, 6,05 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (442 mg, 605 µmol), K_3PO_4 (3,83 g, 18,1 mmol), DME: H_2O (10: 1,25 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada fo 3 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (40 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (40 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua salada saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua = 0~50%). La liofilización dio como resultado 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,6 g, 70%) como un sólido amarillo amorfo.

5-bromo-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



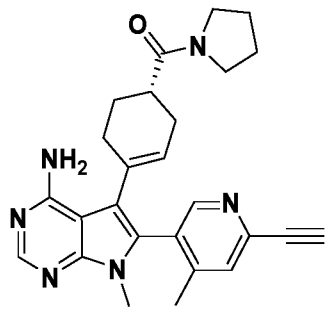
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,6 g, 4,24 mmol), DCM (20 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (754,7 mg, 4,24 mmol). La mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con solución acuosa de NaHSO3 saturada hasta llevar el pH a 8-9, extraída con DCM (100 ml *3), la fase orgánica fue combinada y lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4, evaporada al vacío, el residuo fue disuelto con ACN (25 ml), y filtrado, la torta de filtración fue lavada con ACN, secada bajo presión reducida para obtener 5-bromo-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,6 g, 83%) como un sólido blanquecino.

(S)-(4-(4-amino-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona



Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1,09 mmol), DME: H_2O(10: 1,8 ml), ácido [(4S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]borónico (290 mg, 1,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (79,6 mg, 109 µmol), K_3PO_4 (693 mg, 3,27 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua salada saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 1g; eluyendo con EA). La concentración al vacío dio como resultado 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-5-[(4S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (110mg, 18%) como un sólido marrón.

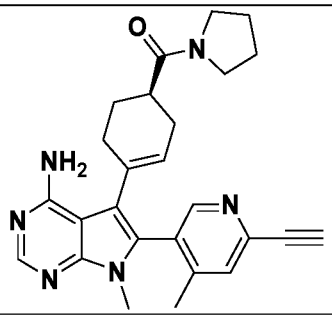
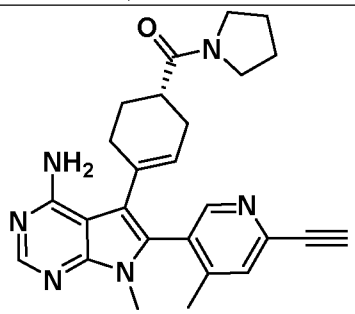
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona

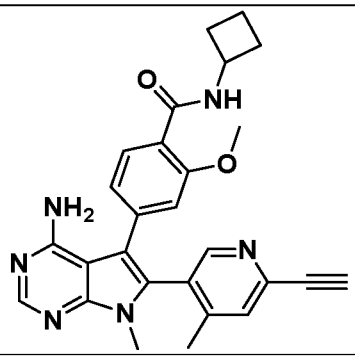
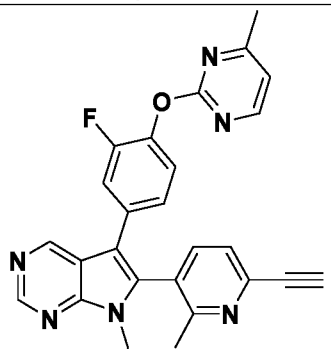
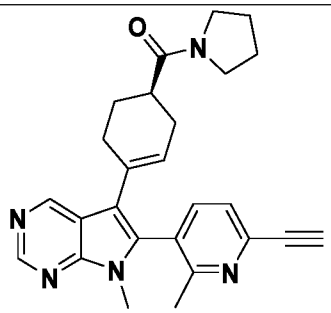
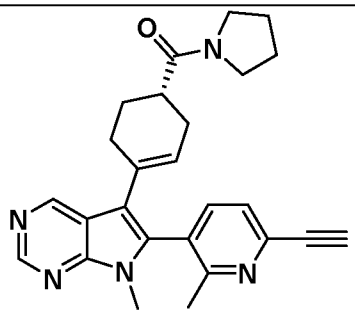
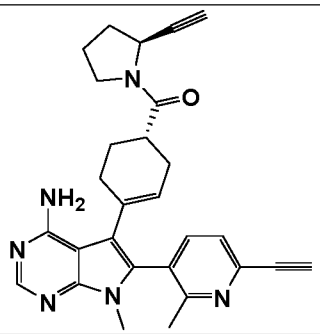


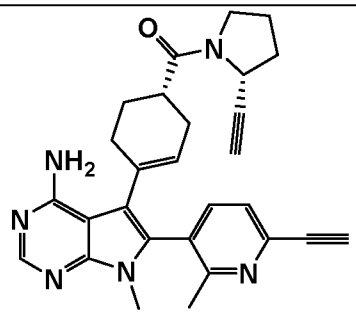
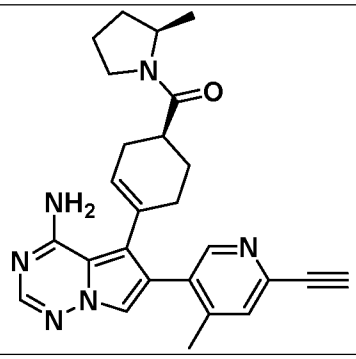
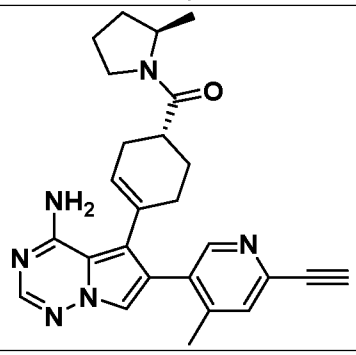
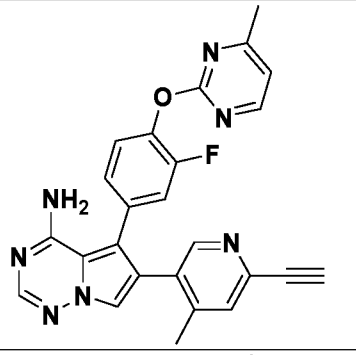
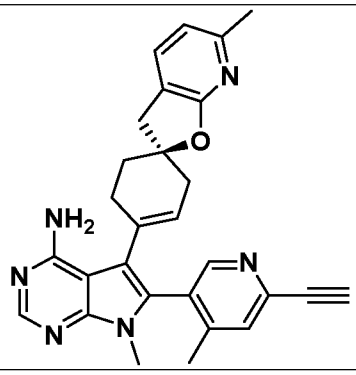
Paso 6: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-7-metil-5-[(4S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 180 µmol), THF (6 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (2,2 ml, 216 µmol), y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina cinco veces, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (acetonitrilo/agua/10mmol NH_4HCO_3), Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 40 B a 65 B en 8 min. La liofilización dio como resultado 6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-[(4S)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (27,6mg, 35%) como un sólido blanquecino amorfo.

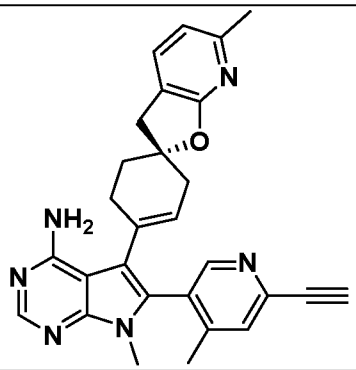
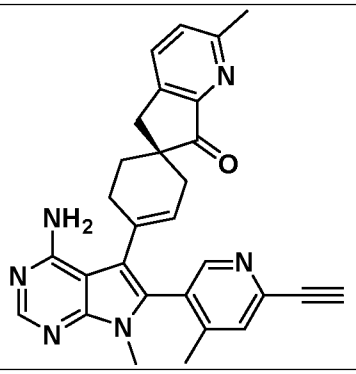
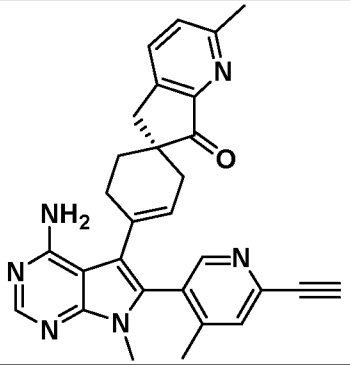
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 34 se indican en la tabla 33 a continuación.

Tabla 33. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 8,40 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,69 (d, J = 30,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,37 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,68 (p, J = 1,8 Hz, 2H), 2,34 (p, J = 1,9 Hz, 5H), 2,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,85 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 2H).	441,35
(S)-(4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,99 – 5,76 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,43 (ddt, *J* = 9,2, 6,4, 3,7 Hz, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 3,1 Hz,4H), 2,11 (s, 2H), 1,98 (qd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 2H), 1,90 (td, *J* = 6,5, 1,4 Hz, 2H), 1,76 (dq, *J* = 14,4, 6,3 Hz, 2H).	441,35

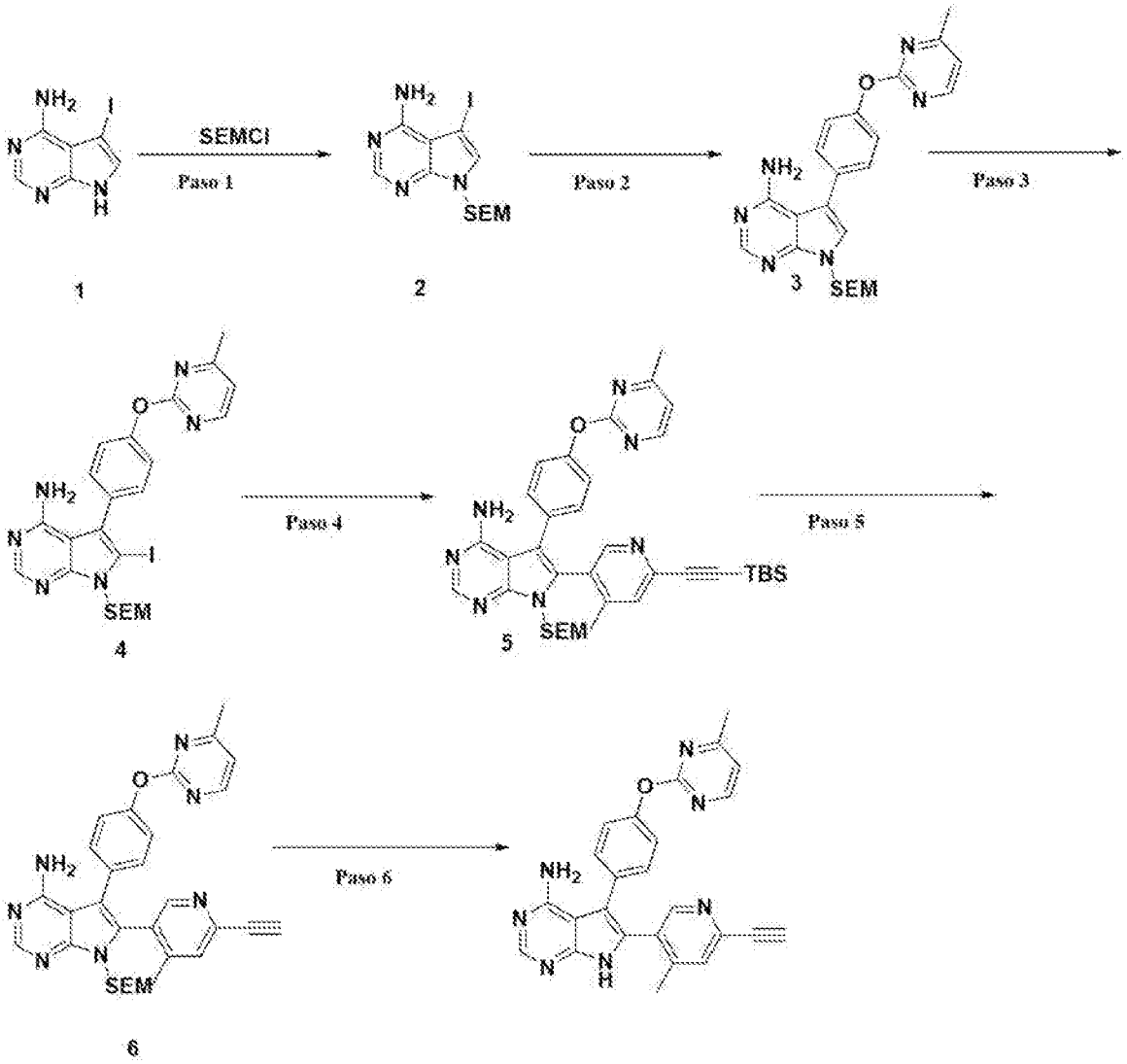
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-ciclobutil-2-metoxibenzamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 4,48 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 5H), 1,85 – 1,75 (m, 2H).	467,15
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) 9,22 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 -7,23 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (ddd, *J* = 8,4, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	451,15
(R)-(4-(6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 9,14 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 20,9, 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 5H), 3,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,61 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,26 (t, *J* = 14,0 Hz, 7H), 1,87 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,78 - 1,73 (m, 3H), 1,50 (td, *J* = 12,1, 5,7 Hz, 1H).	426,30
(S)-(4-(6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) 9,14 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 20,9, 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 6,8, 4,7 Hz, 5H), 3,30 (s, 2H), 2,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,85 -1,72 (m, 4H), 1,50 (td, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H).	426,30
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-[(4S)-4-(2-etinilpirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 6,7, 5,6, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,96 – 2,63 (m, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 2,04 – 1,80 (m, 6H), 1,75 – 1,53 (m, 2H).	465,30

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-2-metilpiridin-3-il)-5-[(4S)-4-[(2R)-2-etinilpirrolidina-1-carbonil]ciclohex-1-en-1-il]-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,71 (dd, J = 24,3, 13,7 Hz, 1H), 4,87 – 4,52 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,60 (m, 1H), 2,38 – 2,31 (m, 3H), 2,18 (d, J = 46,6 Hz, 3H), 1,92 (dd, J = 39,2, 17,7 Hz, 6H), 1,61 (s, 2H).	465,30
((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,27 (s, 5H), 1,99 – 1,72 (m, 5H), 1,66 – 1,38 (m, 3H), 1,09 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 3H).	441,30
((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 1H), 3,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,27 (s, 5H), 2,07 – 1,26 (m, 8H), 1,08 (dd, J = 38,2, 6,3 Hz, 3H).	441,30
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).	452,20
(R)-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1.2'-furo[2.3-b]piridin]-3-en-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,3, 4,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 45,8 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 52,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 3H), 2,98 - 2,62 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,17 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,14 - 1,81 (m, 2H), 1,71 (ddd, J = 19,5, 12,6, 6,6 Hz, 1H).	463,20

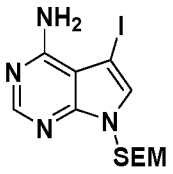
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-5-(6'-metil-3'H-espiro[ciclohexano-1.2'-furo[2.3-b]piridin]-3-en-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,3, 4,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,64 (d, J = 52,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,92 - 2,63 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,17 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,13 - 1,81 (m, 2H), 1,70 (td, J = 12,5, 6,8 Hz, 1H).	463,25
(S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2'-metilspiro[ciclohexano-1.6'-ciclopenta[b]piridin]-3-en-7'(5'H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,73 (d, J = 62,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,89 - 2,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,17 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 2,12 - 1,65 (m, 3H), 1,49 (dd, J = 17,5, 6,5 Hz, 1H).	475,25
(R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2'-metilspiro[ciclohexano-1.6'-ciclopenta[b]piridin]-3-en-7'(5'H)-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 31,4 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 62,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,93 - 2,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,17 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 2,16 - 1,63 (m, 3H), 1,49 (dt, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H).	475,30

Ejemplo 35

Esquema 32

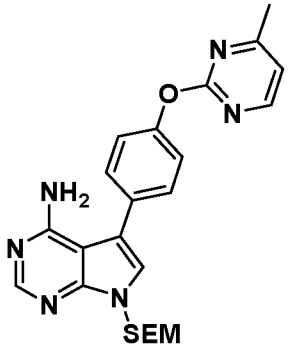


5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



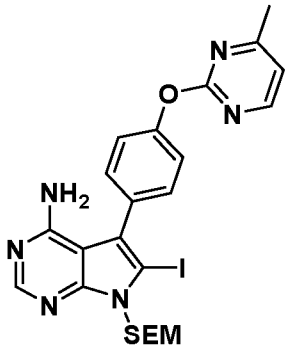
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2 g, 7,69 mmol), Cs_2CO_3 (7,49 g, 23,0 mmol), y una barra de agitación. Se agregó dimetilformamida (40 ml), y la solución fue agitada durante 30 minutos a 0 °C. Luego se agregó [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (1,53 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 40/1-30/1). La concentración al vacío dio como resultado 5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,60 g, 53,2%) como un sólido blanquecino amorfo.

5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



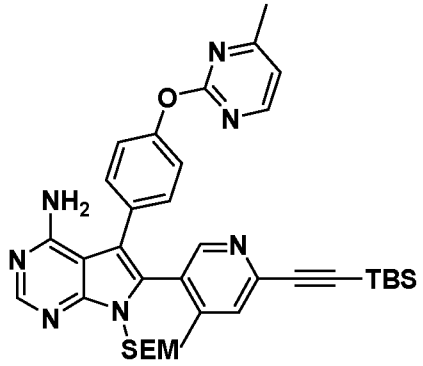
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,6 g, 4,09 mmol), 4-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirimidina; bis(metano) (1,54 g, 4,49 mmol), K_3PO_4 (2,58 g, 12,2 mmol), DME/H_2O (16 ml/2 ml), Pd(dppf)Cl_2 (298 mg, 409 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla fue agitada durante 1h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (80 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 20/1). La concentración al vacío dio como resultado 5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,60 g, 87,0%) como un sólido anaranjado amorfo.

6-yodo-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



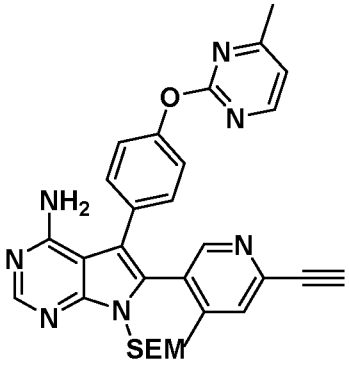
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,6 g, 3,56 mmol), yodo(sulfanil)amina (680 mg, 3,91 mmol), diclorometano (20 ml) y una barra de agitación, luego se agregó TFA (1,02 g, 10,6 mmol) a 0 °C. La mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada con solución acuosa de $NaHSO_3$ saturada hasta llevar el pH a 8-9, extraída con DCM (100 ml) tres veces, la fase orgánica fue combinada y secada con Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con diclorometano / metanol;15/1). La concentración al vacío dio como resultado 6-yodo-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,40 g, 68,5%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-5-(4-((4-metil-pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



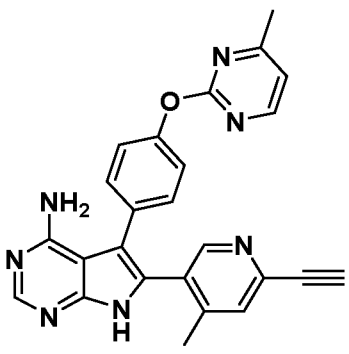
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-yodo-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 696 µmol), 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (274 mg, 765 µmol), K_3PO_4 (440 mg, 2,08 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50,8 mg, 69,6 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (8 ml/2 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (3 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g; eluyendo con diclorometano / metanol=15/1). La concentración al vacío dio como resultado 6-{2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpirimidin-5-il}-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (310 mg, 65,5%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (290 mg, 427 µmol), TBAF (133 mg, 512 µmol), THF (3 ml) y una barra de agitación y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 20 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 15/1). La concentración al vacío dio como resultado 6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (230 mg, 95,3%) como un sólido amorfo negro.

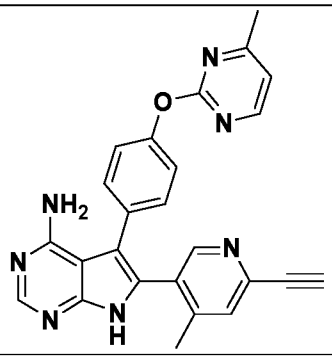
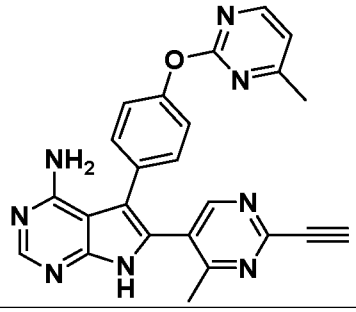
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (210 mg, 372 µmol), y una barra de agitación. Se agregó TFA/DCM (40 ml), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Concentración al vacío. Se agregó MeOH/EDA (20 ml), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Concentración al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g; eluyendo con diclorometano / metanol; relación=20: 1). El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um). La liofilización dio como resultado 6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5 -{4-[(4-metilpirimidin -2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (37,0 mg, 22,9%) como un sólido blanquecino amorfo.

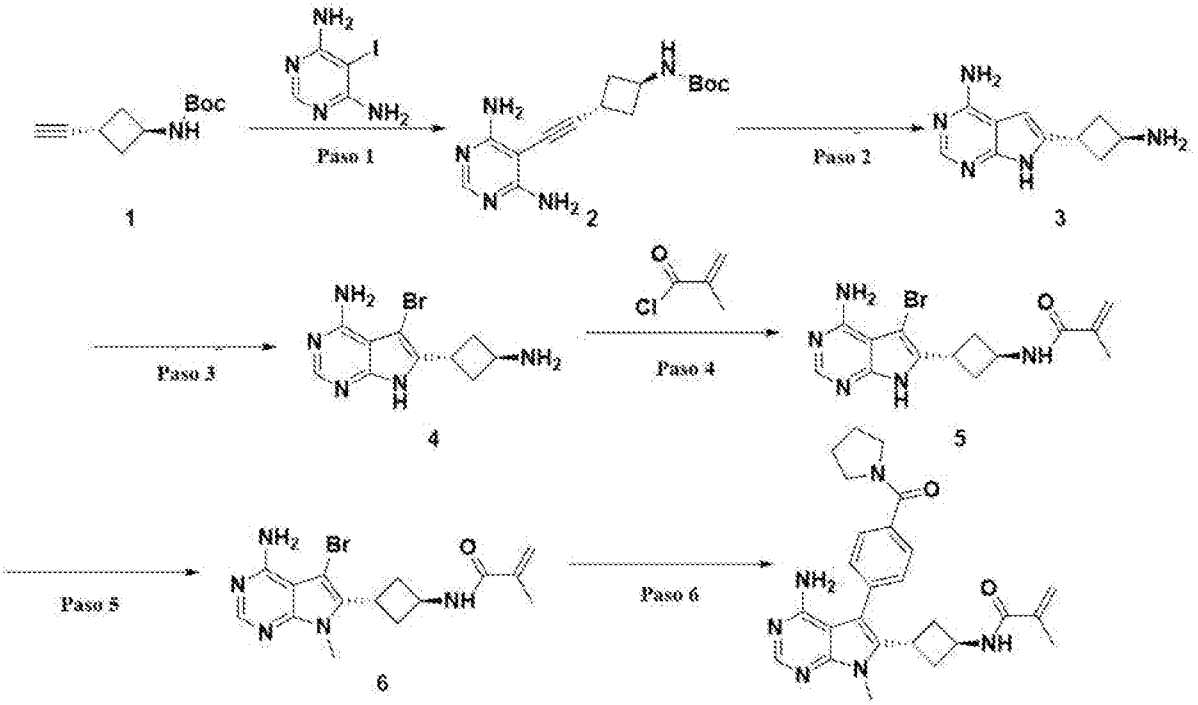
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 35 se indican en la tabla 34 a continuación.

Tabla 34. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

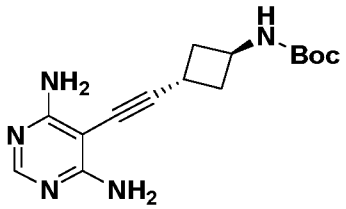
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,42 (s,3H), 2,08 (s, 3H).	434,25
6-(2-etinil-4-metilpirimidin-5-il)-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	435,25

Ejemplo 36

Esquema 33

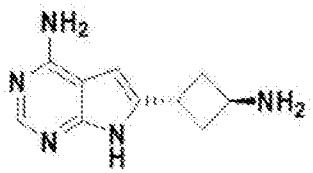


***terc*-butil N-[(1r,3r)-3-[2-(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]ciclobutil]carbamato**



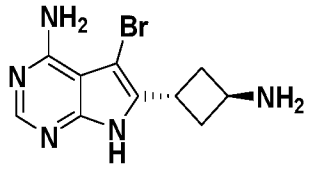
Paso 1: A una solución agitada de 5-yodopirimidina-4,6-diamina (1,00 g, 4,237 mmol) y *terc*-butil N-[(1r,3r)-3-etinilciclobutil]carbamato (0,99 g, 5,084 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (297,40 mg, 0,424 mmol), CuI (161,39 mg, 0,847 mmol), y TEA (1,29 g, 12,711 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 grados C bajo atmósfera de nitrógeno. La LCMS estuvo ok. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con CH_2Cl_2 / MeOH (20: 1) para obtener *terc*-butil N-[(1r,3r)-3-[2-(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]ciclobutil]carbamato (600 mg, 46,7%) como un sólido marrón.

6-((1r,3r)-3-aminociclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



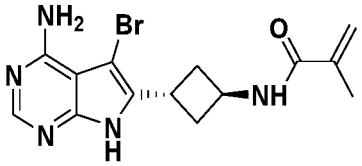
Paso 2: A una solución agitada de *terc*-butil N-[(1r,3r)-3-[2-(4,6-diaminopirimidin-5-il)etinil]ciclobutil]carbamato (600,00 mg, 1,978 mmol) en NMP (10 ml) se agregó *terc*-butoxipotasio (665,81 mg, 5,933 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 3 h a 100 grados C. La LCMS estuvo OK. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con CH_2Cl_2 / MeOH (1: 1) para obtener 6-[(1r,3r)-3-aminociclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 74,6%) como un sólido marrón.

5-bromo-6-[(1r,3r)-3-aminociclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



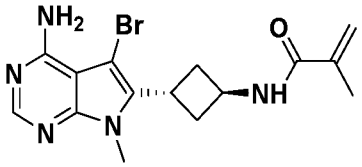
Paso 3: A una solución agitada de 6-[(1r,3r)-3-aminociclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (300,00 mg, 1,476 mmol) en DMF (5 ml) se agregó NBS (262,71 mg, 1,476 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 grados C. La LCMS estuvo OK. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con CH2Cl2 / MeOH (1: 1) para obtener 5-bromo-6-[(1r,3r)-3-aminociclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 48%) como un sólido marrón.

N-((1r,3r)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutil)metacril- amida



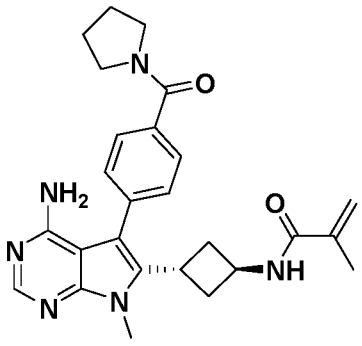
Paso 4: A una solución agitada de 5-bromo-6-[(1r,3r)-3-aminociclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (10,00 mg, 0,035 mmol) y TEA (10,76 mg, 0,106 mmol) en DCM (1 ml) se agregó metacriloil cloruro (3,70 mg, 0,035 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -30 grados C. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con DCM, y el filtrado fue concentrado al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado N-((1r,3r)-3-(4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutil)metacril-amida (3,00 mg, 24,5%) como un sólido blanco amorfo.

N-((1r,3r)-3-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutil)metacrilamida



Paso 5: A una solución agitada de 2-metil-N-[(1r,3r)-3-[4-amino-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]ciclobutil]prop-2-enamida (60 mg, 0,171 mmol) y Cs2CO3 (167,46 mg, 0,514 mmol) en DMF (2 ml) se agregó CH3I (24,32 mg, 0,171 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 grados C. La mezcla resultante fue filtrada, la torta de filtración fue lavada con DMF. El crudo fue usado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

N-((1r,3r)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutil)metacrilamida

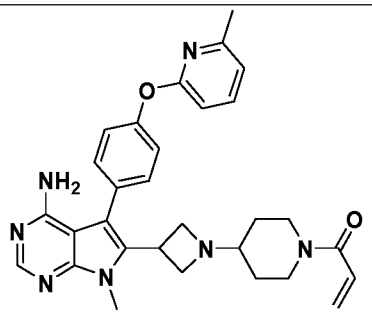
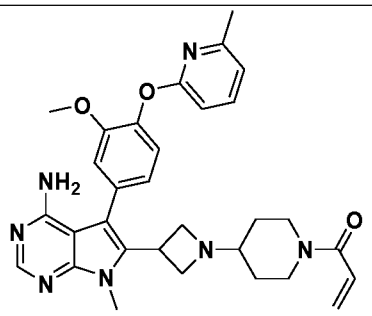
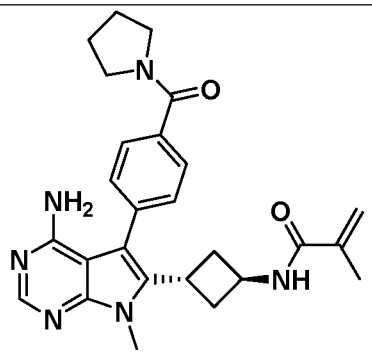


Paso 6: A una solución de 2-metil-N-[(1r,3r)-3-[4-amino-5-bromo-7-metilpirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]ciclobutil]prop-2-enamida (10,00 mg, 0,027 mmol) y ácido 4-(pirrolidina-1-carbonil)fenilborónico (7,22 mg, 0,033 mmol) en DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agregaron CsF (12,51 mg, 0,082 mmol) y Pd(dtbpf)Cl_2 (1,79 mg, 0,003 mmol). El residuo se agitó durante 2 h a 90 grados C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue

purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g; eluyendo con diclorometano / metanol/ trietilamina al 0,1%; relación). La concentración al vacío dio como resultado N-((1r,3r)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutil)metacrilamida (3,0 mg, 24,2 %) como un sólido blanco amorfo.

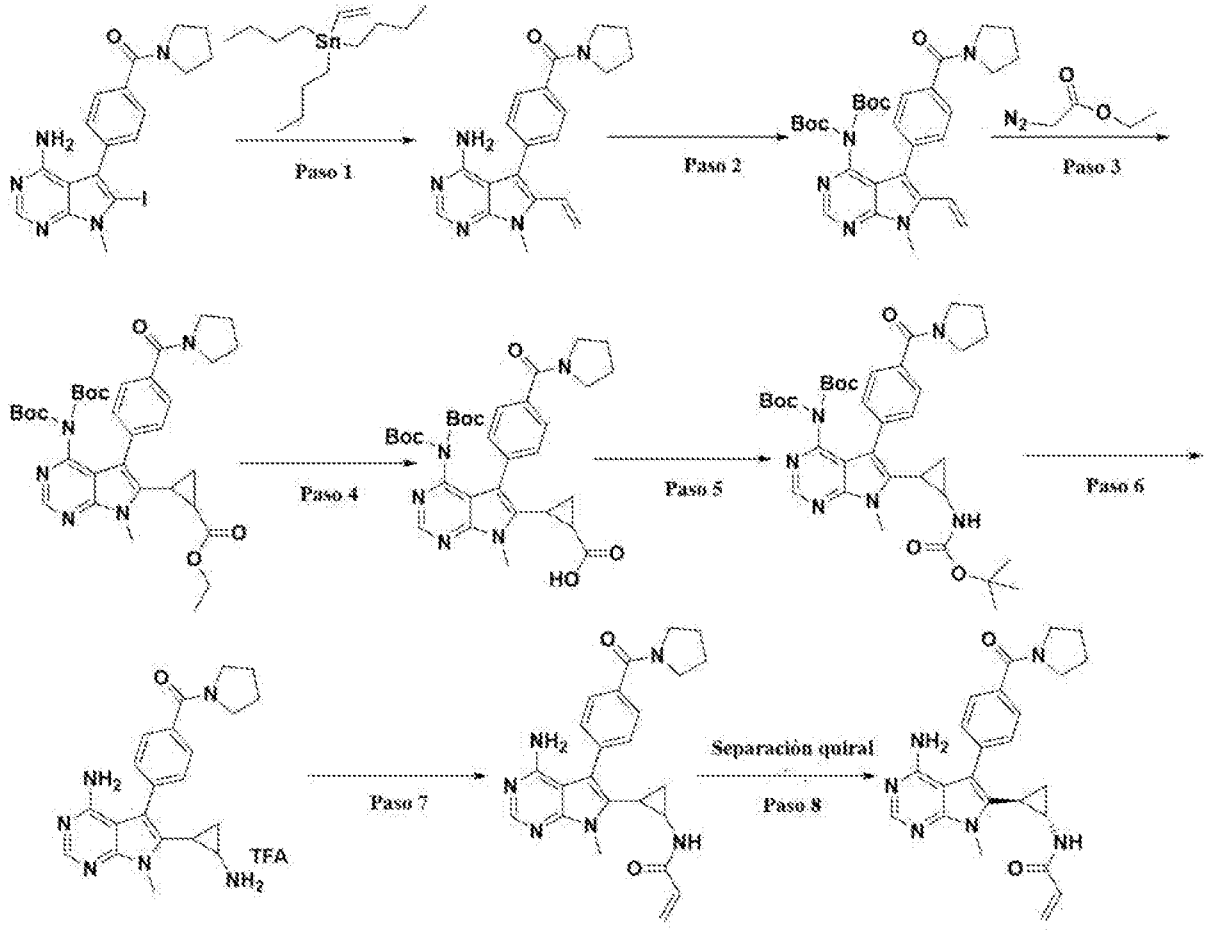
Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 36 se indican en la tabla 35 a continuación.

Tabla 35. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

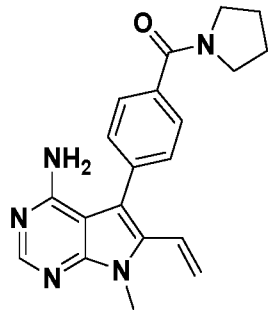
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-(4-(3-(4-amino-7-metil-5-(4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)azetidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,63 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99 (p, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,99 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,48 (s, 2H), 1,03 (s, 2H).	523,64
1-(4-(3-(4-amino-5-(3-metoxi-4-(6-metilpiridin-2-iloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)azetidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 2H), 5,63 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (p, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 14,5 Hz, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,97 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,50 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	553,66
N-((1r.3r)-3-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclobutil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,36 – 5,31 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 – 3,44 (m, 4H), 2,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,88 (dt, *J* = 11,3, 5,7 Hz, 3H), 1,84 (s, 4H).	459,20

Ejemplo 37

Esquema 34

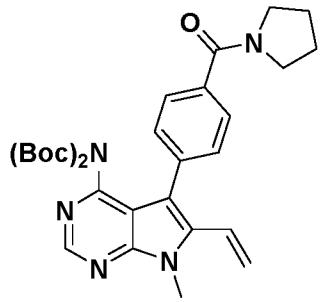


(4-(4-amino-7-metil-6-vinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5 il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



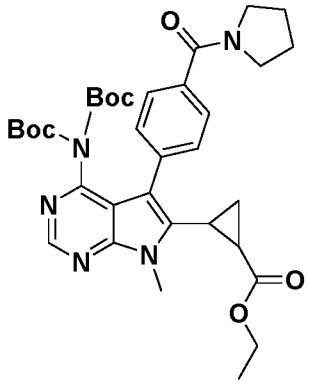
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-yodo-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1 g, 2,23 mmol), tributil(etenil)estannano (846 mg, 2,67 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (257 mg, 223 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dimetilformamida (20 ml), y la mezcla fue agitada O/N a 110 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 6-etenil-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (700 mg, 90%) como un sólido amorfo amarillo.

***terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{6-etenil-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}carbamato**



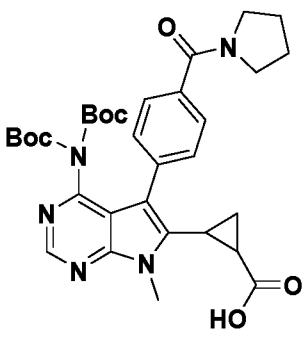
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-etenil-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (700 mg, 2,01mmol), di-*terc*-butil dicarbonato (1,75 g, 8,04 mmol), Et3N (813 mg, 8,04 mmol), DMAP (24,5 mg, 201 µmol), diclorometano (20 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada O/N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{6-etenil-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}carbamato (990 mg, 89%) como un sólido amorfo amarillo.

2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{6-etenil-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}carbamato (800 mg, 1,46 mmol), etil propanoato (149 mg, 1,46 mmol), 5,10,15,20-tetrafenil-21H,23H-porfina (19,6 mg, 29,2 µmol), tolueno (15 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 110 °C. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite®, la almohadilla fue lavada con diclorometano, y el filtrado fue concentrado al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado etil 2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato (550 mg, 59%) como un sólido amorfo amarillo.

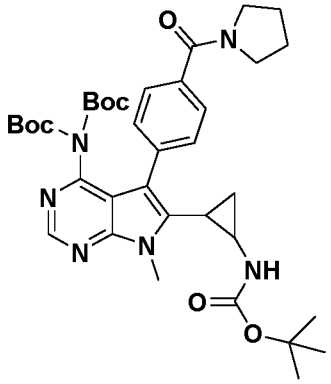
Ácido 2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico



Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con etil 2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropano-1-carboxilato (1,7 g, 2,68 mmol), MeOH (15 ml) y una barra

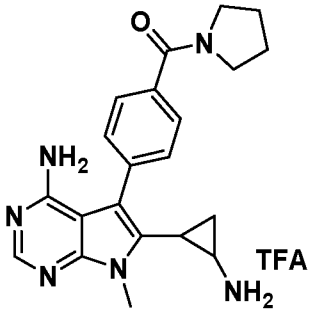
de agitación. Se agregó NaOH acuoso (2M) (15 ml), y la solución fue agitada durante 2h a r t. El pH se ajustó a 3~4 con HCl acuoso (2M), el sólido fue recolectado y secado al vacío lo cual dio como resultado ácido 2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico (1,30 g, 80%) como un sólido blanquecino.

terc-butil (_terc_-butoxicarbonil)(6-(2-((_terc_-butoxicarbonil)amino) ciclopropil)-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)carbamato



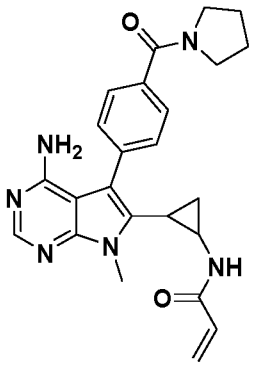
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropano-1-carboxílico (400 mg, 660 µmol), TEA (73,3 mg, 726 µmol), DPPA (2,18 g, 7,92 mmol) y una barra de agitación. Se agregó t-BuOH (10 ml), y la solución fue agitada durante 4h a 80 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado *terc*-butil N-[2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil]carbamato (200 mg, 49%) como un sólido blanquecino amorfo.

(4-(4-amino-6-(2-aminociclopropil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil N-[2-(4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil]carbamato (200 mg, 295 µmol) y una barra de agitación. Se agregó DCM: TFA=4: 1(11 ml), y la solución fue agitada durante 1h a r t. El solvente fue removido, el producto crudo (200 mg) fue usado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

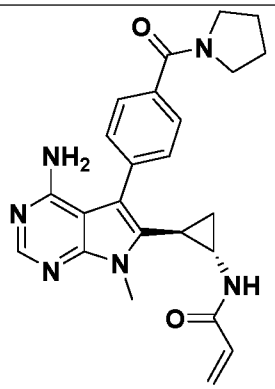
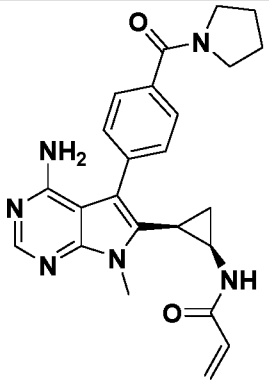
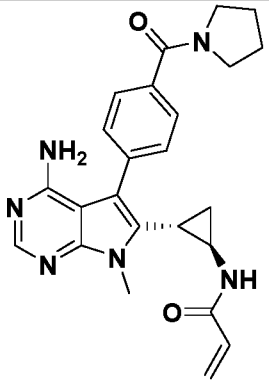
N-(2-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil)acrilamida

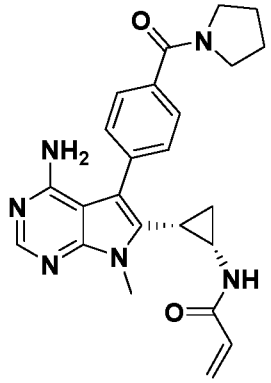


Paso 7: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(2-aminociclopropil)-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,42 mmol), TEA (213 mg, 2,1 mmol), diclorometano (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó prop-2-enoil cloruro (38 mg, 0,42 mmol) 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 0,5h a 0 °C. El solvente fue removido, el material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um; Fase Móvil A: sin definir, Fase Móvil B: sin definir; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 11 B a 35 B en 7 min; 254 nm; RT1: 6,75; RT2: ; Volumen de Inyección: ml; Número de Corridas: ;). La liofilización dio como resultado N-(2-{4-amino-7-metil-5-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}ciclopropil)prop-2-enamida (140 mg, 77%) como un sólido blanquecino amorfo. El material fue enviado a separación quiral (Columna: CHIRALPAK IG, 2*25cm, 5um; Fase Móvil A: Hex: DCM=3: 1(10mM NH3-MEOH)--HPLC, Fase Móvil B: EtOH--HPLC; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 30 B a 30 B en 18 min; 220/254 nm; RT1: 7,758; RT2: 10,625; Volumen de Inyección: 0,6 ml; Número de Corridas: 10;), rendimiento cuatro picos, pico 1 (16,7 mg), pico 2 (28,5 mg), pico 3 (18,1 mg), pico 4 (28,8 mg).

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 37 se indican en la tabla 36 a continuación.

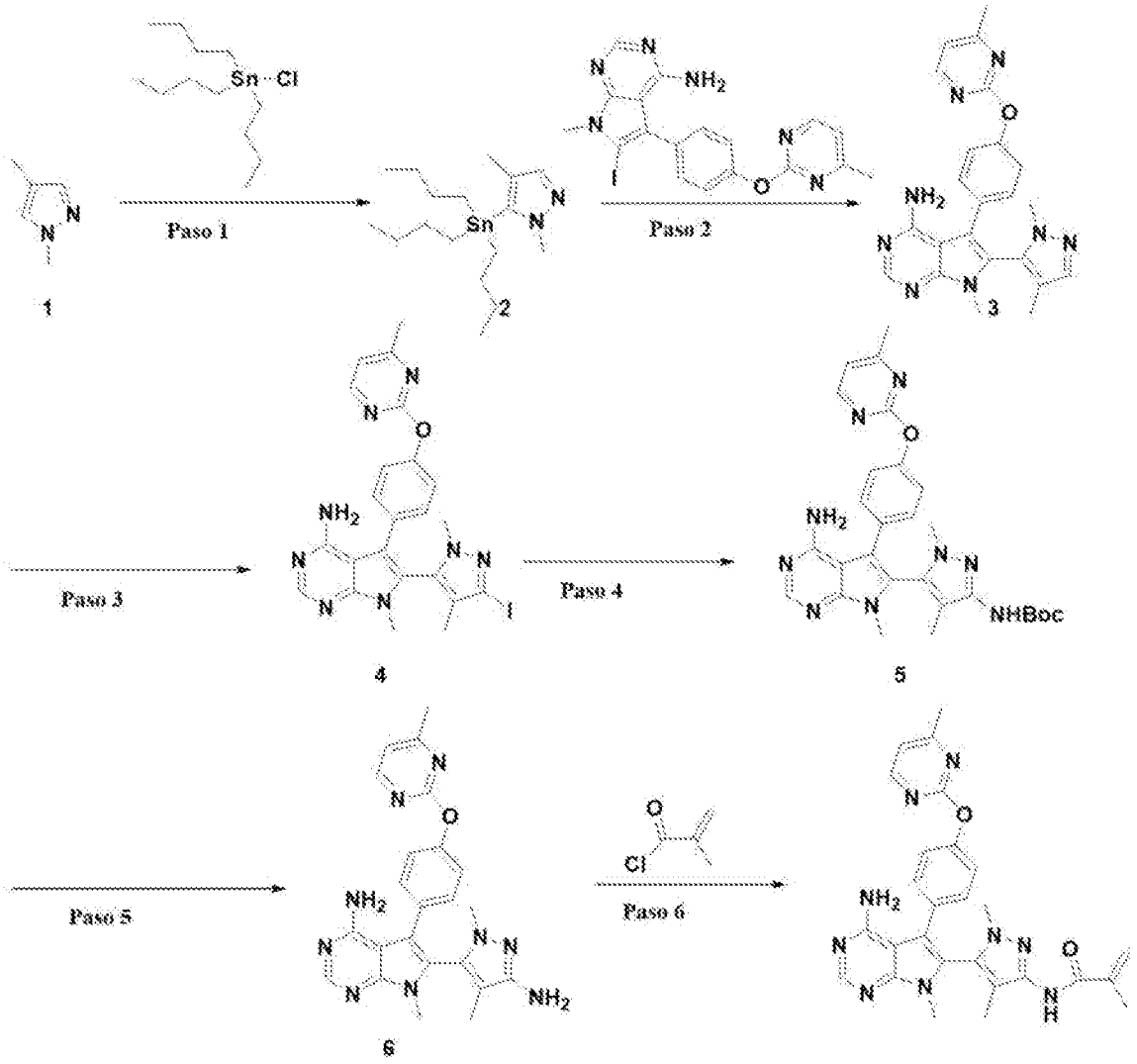
Tabla 36. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-((1S.2S)-2-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 6,50 – 5,89 (m, 3H), 5,61 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,70 (dq, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 9,8, 6,4, 3,8 Hz, 1H), 1,87 (ddq, J = 25,5, 13,0, 6,7, 5,8 Hz, 4H), 1,01 (dt, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 0,57 (dt, J = 7,6, 5,7 Hz, 1H).	431,20
N-((1R.2S)-2-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 5,99 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,48 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (td, J = 6,8, 3,0 Hz, 5H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 1,88 (dp, J = 19,1, 6,7 Hz, 4H), 1,29 – 1,04 (m, 1H), 0,41 (q, J = 5,7 Hz, 1H).	431,20
N-((1R.2R)-2-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 6,45 – 5,98 (m, 3H), 5,61 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 2,70 (ddd, J = 8,7, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 9,8, 6,4, 3,8 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,82 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 1,01 (dt, J = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 0,57 (dt, J = 7,6, 5,7 Hz, 1H).	431,20

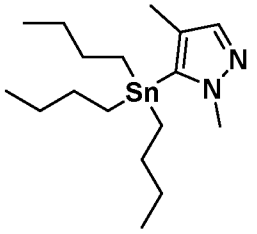
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-((1S.2R)-2-(4-amino-7-metil-5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)ciclopropil)acrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 5,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 5,47 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (td, *J* = 7,0, 3,5 Hz, 4H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 2,27 (dt, *J* = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 1,88 (dp, *J* = 18,9, 6,8 Hz, 4H), 1,16 (td, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 0,41 (dt, *J* = 7,1, 5,5 Hz, 1H).	431,20

Ejemplo 38

Esquema 35

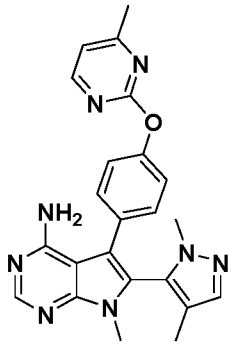


1,4-dimetil-5-(tributilestannil)-1H-pirazol



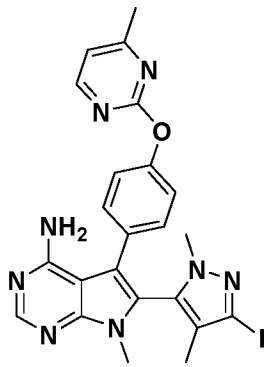
Paso 1: A una solución de 1,4-dimetilpirazol (2,00 g, 20,805 mmol) en THF (15 ml) se agregó por goteo una solución de n-butil litio (2,5 M en THF, 1,07 ml, 16,644 mmol) a -78 grados C bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción fue agitada a -78 grados C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de Bu3SnCl (10,16 g, 31,207 mmol) por goteo y la mezcla fue agitada durante otras 2 horas. La reacción fue enfriada con NH4Cl saturado (100 ml), y la mezcla fue extraída con EtOAc (3*50ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (50 ml), secados sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentrados bajo vacío para producir un producto crudo que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=4: 1) lo cual dio como resultado 1,4-dimetil-5-(tributilestannil)pirazol (5,6 g, 69,9%) como un aceite incoloro.

6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 2: Una solución/mezcla de 6-yodo-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,40 g, 3,055 mmol) .1,4-dimetil-5-(tributilestannil)pirazol (2,94 g, 7,638 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (353,03 mg, 0,306 mmol) y yoduro de cobre (I) (116,37 mg, 0,611 mmol) en tolueno se agitó durante la noche a 110oC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con CH2Cl2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (1x70 ml), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con CH_2Cl_2 / MeOH (12: 1) para obtener 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (320 mg, 24,6%) como un sólido amarillo claro.

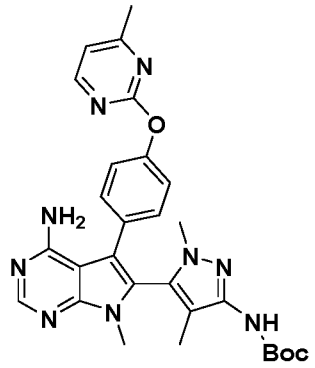
6-(3-yodo-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Paso 3: Una solución/mezcla de 6-(3-yodo-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (320 mg, 0,75 mmol),NIS (337 mg, 1,50 mmol) y trifluoro acetaldehído (368 mg, 3,75 mmol) en DCM se agitó durante 48 h a 60o C. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC-prep (CH_2Cl_2 / MeOH 10: 1) para obtener 6-(3-yodo-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-

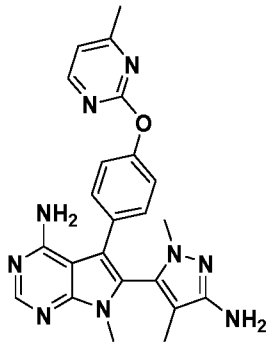
d]pirimidin-4-amina (171 mg, 41,3 %) como un sólido amarillo claro.

terc-butil (5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbamato



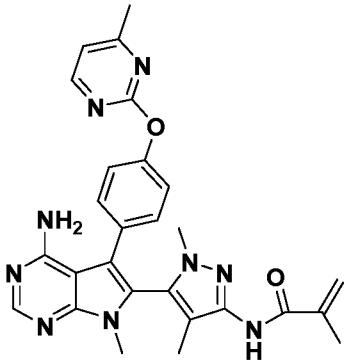
Paso 4: Una solución/mezcla de 6-(5-yodo-2,4-dimetilpirazol-3-il)-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (170 mg, 0,31 mmol),*terc*-butil carbamato (72 mg, 0,62 mmol), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,063 mmol), y metano peroxoato de potasio (86 mg, 0,62 mmol) en dioxano se agitó durante la noche a 90 o C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (1x30 ml), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC-prep (CH_2Cl_2 / MeOH 10: 1) para obtener *terc*-butil N-[5-(4-amino-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetilpirazol-3-il]carbamato (25 mg, 15%) como un aceite incoloro.

6-(3-amino-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



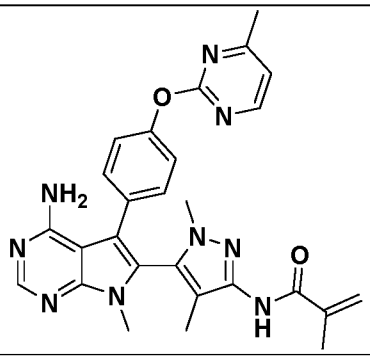
Paso 5: Una mezcla de *terc*-butil N-[5-(4-amino-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetilpirazol-3-il]carbamato (25 mg, 0,046 mmol) en HCl(gas)/1,4-dioxano (1 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida. Esto dio como resultado 5-(4-amino-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetilpirazol-3-amina (25 mg, 98%) como un aceite amarillo.

N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)metacrilamida



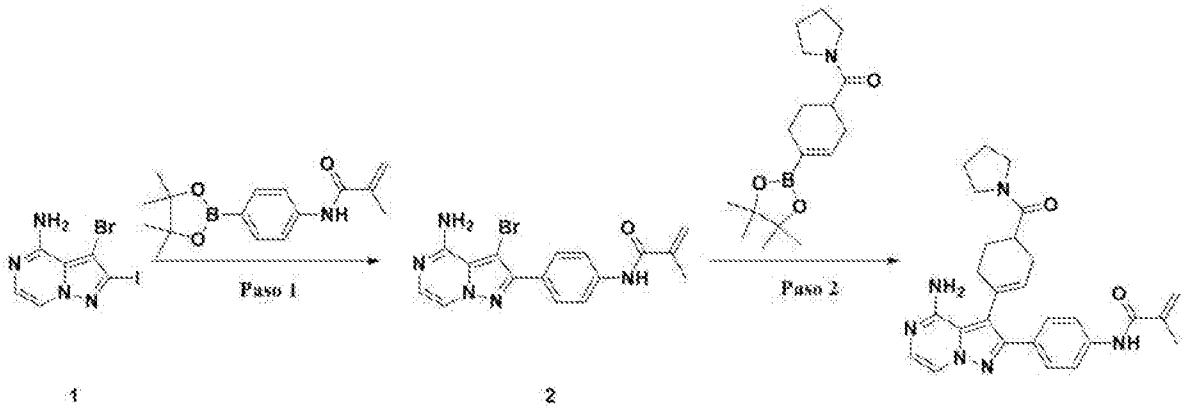
Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-(4-amino-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetilpirazol-3-amina (17 mg, 0,039 mmol), TEA (11,7 mg, 0,116 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, luego se agregó metacriloil cloruro (3,62 mg, 0,035 mmol) y se agitó durante 2 horas. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 45 B en 8 min; 220 nm; RT1: 5,78; RT2: ; Volumen de Inyección: ml; Número de Corridas: ;). La liofilización dio como resultado N-[5-(4-amino-7-metil-5-[4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1,4-dimetilpirazol-3-il]-2-metilprop-2-enamida (2,1 mg, 10,7%) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 37. Compuesto a modo de ejemplo

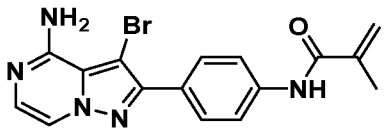
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(5-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-1.4-dimetil-1H-pirazol-3-il) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Cloroformo-d) 8,44 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 6,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	510,25

Ejemplo 39

Esquema 36

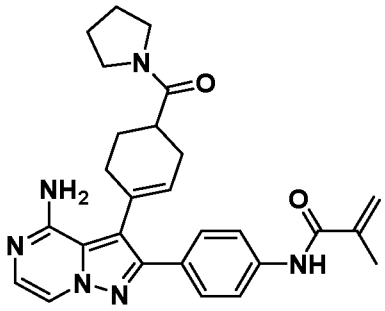


N-(4-(4-amino-3-bromopirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil)metacril-amida



Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-bromo-2-yodopirazolo[1,5-a]pirazin-4-amina (1 g, 2,95 mmol), 2-metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-enamida (1,26 g, 4,42 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (215 mg, 295 µmol), K_3PO_4 (1,87 g, 8,85 mmol), dioxano (15 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml) y extraída con DCM (40 ml*3), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener N-(4-(4-amino-3-bromopirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil)metacrilamida (860 mg, 78,8%) como un sólido blanquecino amorfo.

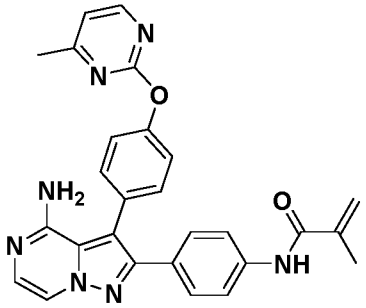
N-(4-(4-amino-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)pirazolo [1,5-a]pirazin-2-il)fenil)metacrilamida

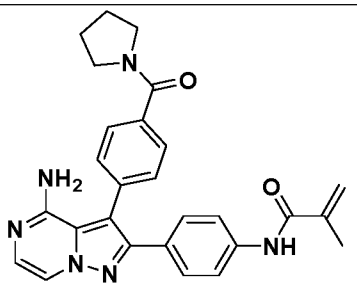
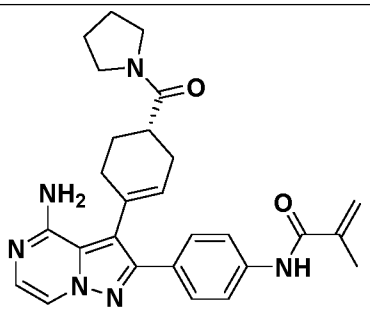
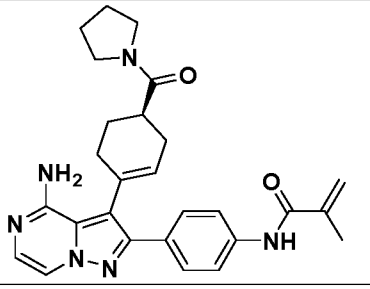
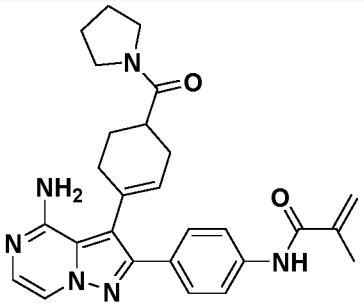
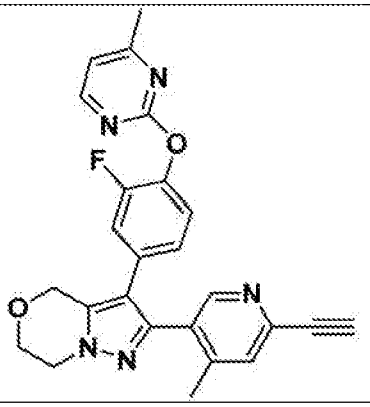


Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-{4-amino-3-bromopirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}fenil)-2-metilprop-2-enamida (100 mg, 268 µmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil]pirrolidina (112 mg, 402 µmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (17,4 mg, 26,8 µmol), CsF (122 mg, 804 µmol) DMF/H_2O (10: 1, 5 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml) y extraída con DCM (10 ml*3). La fase orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y evaporada. El residuo fue purificado por HPLC-prep (Columna: Xselect CSH OBD Column 30*150mm 5um, n; Fase Móvil A: Agua (0,1%FA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 28 B a 60 B en 8 min; 220/254 nm; RT1: 6,55; RT2). La liofilización dio como resultado el compuesto (25 mg, 13%) como un sólido blanco amorfo.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 39 se indican en la tabla 38 a continuación.

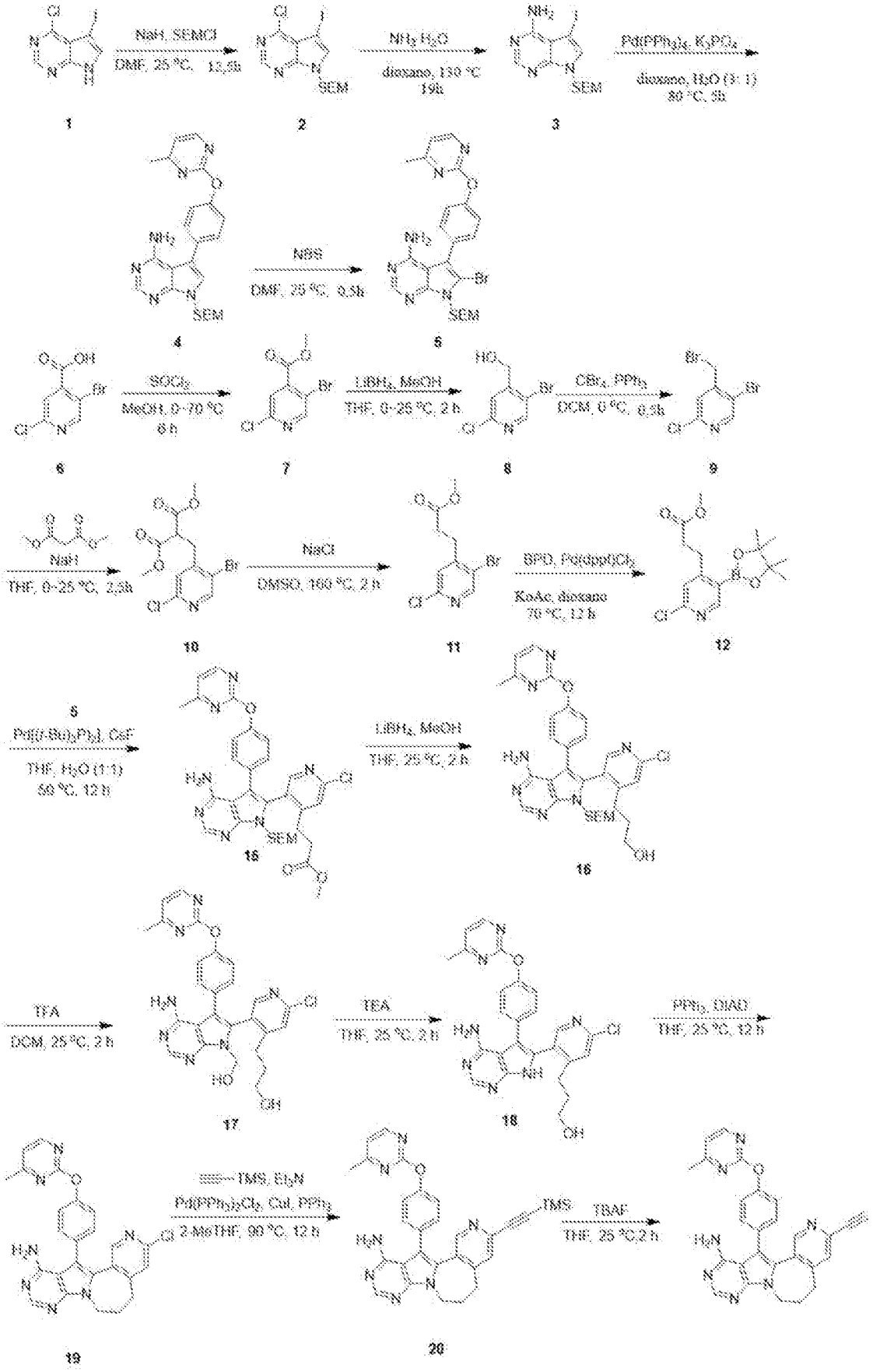
Tabla 38. Compuestos a modo de ejemplo adicionales

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-3-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil)metacrilamida		RMN ^1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 4H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,83 – 5,78 (m, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 3H).	478,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 11,1, 8,2 Hz, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,03 (s, 4H), 1,97 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H).	467,20
(S)-N-(4-(4-amino-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,49 (q, *J* = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,20 – 1,70 (m, 11H).	471,25
(R)-N-(4-(4-amino-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,49 (q, *J* = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,20 – 1,70 (m, 11H).	471,25
N-(4-(4-amino-3-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)fenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,49 (q, *J* = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,20 – 1,70 (m, 11H).	471,25
2-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).	442,15

Ejemplo 40

Esquema 37


NaH, SEMCl
DMF, 25 °C, 12,5h
NH2 H2O
dioxano, 130 °C
19h
Pd(PPh3)4, K3PO4
dioxano, H2O (3: 1)
80 °C, 5h
NBS
DMF, 25 °C, 0,5h
SOCl2
MeOH, 0-70 °C
6 h
LiBH4, MeOH
THF, 0-25 °C, 2 h
CBr4, PPh3
DCM, 0 °C, 0,5h
NaH
THF, 0-25 °C, 2,5h
NaCl
DMSO, 160 °C, 2 h
BPD, Pd(dppf)Cl2
KoAc, dioxano
70 °C, 12 h
5
Pd(t-Bu3P)2, CsF
THF, H2O (1:1)
50 °C, 12 h
LiBH4, MeOH
THF, 25 °C, 2 h
TFA
DCM, 25 °C, 2 h
TEA
THF, 25 °C, 2 h
PPh3, DIAD
THF, 25 °C, 12 h
TMS, Et3N
Pd(PPh3)2Cl2, CuI, PPh3
2-MeTHF, 90 °C, 12 h
TBAF
THF, 25 °C,2 h

4-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirimidina

Paso 1: A la solución de 2-cloro-4-metilpirimidina (5,00 g, 1,2 eq, 38,80 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7,10 g, 32,30 mmol) en DMF (30,0 ml) se agregó t-BuOK (7,24 g, 2,0 eq, 77,6 mmol) en porciones, la solución fue agitada a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con agua (50,0 ml), luego fue extraída con EtOAc (30,0 ml x 3), las capas orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 4/1). Se obtuvo 4-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirimidina (2,90 g, 22,9% rendimiento) como una mezcla que se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Paso 2: A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,00 g, 17,80 mmol) en DMF (20,0 ml) se agregó NaH (1,06 g, 1,5 eq, 26,70 mmol, 60% pureza), la mezcla resultante fue agitada a 25 °C durante 0,5 h, luego se agregó SEMCl (3,85 g, 1,3 eq, 23,14 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 4/1). Se obtuvo 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,90 g, 53,4% rendimiento) como un sólido blanco.

5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Paso 3: La solución de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,90 g, 9,51 mmol) en dioxano (15,0 ml) y $NH_3 \cdot H_2O$ (15,0 ml, 15,8 eq, 150,26 mmol, 25% pureza) fue agitada a 130 °C durante 19 h en un autoclave. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 a 2/1). Se obtuvo 5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,50 g, 94,3% rendimiento) como un sólido blanco.

5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Paso 4: La solución de 5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (2,58 g, 6,62 mmol), 4-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina (2,90 g, 1,4 eq, 9,27 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (764,0 mg, 0,1 eq, 0,66 mmol), K_3PO_4 (3,50 g, 2,5 eq, 16,55 mmol) en dioxano (30,0 ml) y H_2O (10,0 ml) fue agitada a 80 °C durante 5 horas. La reacción fue enfriada y filtrado, el filtrado fue concentrado, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 a 0/1). Se obtuvo 5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,70 g, 57,4% rendimiento) como un aceite amarillo.

6-bromo-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Paso 5: A una solución de 5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,60 g, 3,56 mmol) en DMF (30,0 ml) se agregó NBS (695,0 mg, 1,1 eq, 3,92 mmol) en porciones. La reacción fue agitada a 25 °C durante 0,5 hora. Luego la reacción fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 4/1 a 2/1). Se obtuvo el producto 6-bromo-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,20 g, 64,1% rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Metil 5-bromo-2-cloropiridina-4-carboxilato

Paso 6: A una solución de ácido 5-bromo-2-cloropiridina-4-carboxílico (15,00 g, 63,40 mmol) en MeOH (50,0 ml) se agregó $SOCl_2$ (11,30 g, 1,5 eq, 95,10 mmol) lentamente a 0 °C. Luego la mezcla de reacción fue calentada a 70 °C y mantenida a esta temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 5/1). Se obtuvo metil 5-bromo-2-cloropiridina-4-carboxilato (12,00 g, 75,9% rendimiento) como un aceite incoloro.

(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metanol

Paso 7: A la solución de metil 5-bromo-2-cloropiridina-4-carboxilato (11,5 g, 45,90 mmol) en THF (100,0 ml) se agregó LiBH4 (1,49 g, 1,5 eq, 68,85 mmol) lentamente a 0 °C. La solución resultante fue entibiada a 25 °C y agitada a esta temperatura durante 2 h antes de enfriar con MeOH. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 3/1). Se obtuvo (5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metanol (6,70 g, 65,6% rendimiento) como un sólido blanco.

5-bromo-4-(bromometil)-2-cloropiridina

Paso 8: La solución de (5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metanol (1,00 g, 4,49 mmol), PPh3 (1,76 g, 1,5 eq, 6,73 mmol) y CBr_4 (2,23 g, 1,5 eq, 6,73 mmol) en DCM (15,0 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 hora. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc =

20/1 a 10/1). Se obtuvo 5-bromo-4-(bromometil)-2-cloropiridina (1,20 g, 93,7% rendimiento) como un aceite incoloro.

1,3-dimetil 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metil]propanodioato

Paso 9: Se suspendió NaH (1,07 g, 1,1 eq, 26,95 mmol, 60% pureza) en THF seco (70,0 ml) a 0 °C y se trató por goteo con una solución de dimetil malonato (3,23 g, 1,0 eq, 24,50 mmol). Luego de agitar durante 30 minutos a 25 °C, se agregó una solución de 5-bromo-4-(bromometil)-2-cloropiridina (7,00 g, 24,50 mmol) en THF seco (10,0 ml) y se continuó agitando durante 2 horas más. La mezcla de reacción fue enfriada con agua (1,0 ml) y concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/0 a 10/1). Se obtuvo 1,3-dimetil 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metil]propanodioato (5,80 g, 70,3% rendimiento) como un sólido blanco.

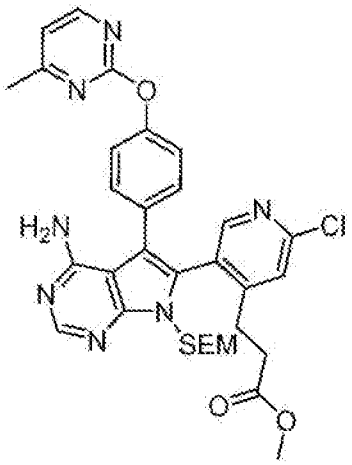
Metil 3-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)propanoato

Paso 10: La solución de 1,3-dimetil 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metil]propanodioato (5,3 g, 15,70 mmol), NaCl (912,0 mg, 1,0 eq, 15,70 mmol) y H_2O (563,0 mg, 2,0 eq, 31,40 mmol) en DMSO (80,0 ml) fue agitada a 160 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en EtOAc (70,0 ml). La solución resultante fue lavada con H_2O (500,0 ml), solución salina (300,0 ml), secada sobre $MgSO_4$ anhidro y luego concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 10/1). Se obtuvo metil 3-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)propanoato (2,60 g, 59,9% rendimiento) como un aceite incoloro.

Metil 3-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il]propanoato

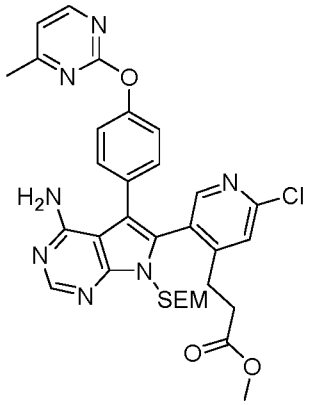
Paso 11: La solución de metil 3-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)propanoato (1,00 g, 3,59 mmol), BPD (1,09 g, 1,2 eq, 4,30 mmol), KOAc (1,05 g, 3,0 eq, 10,77 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (525,0 mg, 0,2 eq, 0,72 mmol) en dioxano (20,0 ml) fue agitada a 70 °C durante 12 h bajo N2. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20/1 a 10/1). Se obtuvo Metil 3-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il]propanoato (0,90 g, 77,5% rendimiento) como un sólido blanco.

Metil 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propanoato



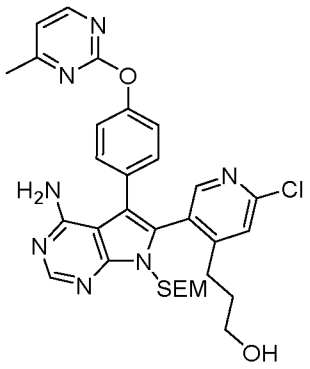
Paso 12: La solución de 6-bromo-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (550,0 mg, 1,04 mmol), metil 3-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il]propanoato(403,0 mg, 1,2 eq, 1,24 mmol), Pd[Pd(t-Bu)3]2 (106,0 mg, 0,2 eq, 0,21 mmol) y CsF (521,0 mg, 3,3 eq, 3,43 mmol) en THF (20,0 ml) y H_2O (20,0 ml) fue agitada a 50 °C durante 12 h bajo N2. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (MeOH/EtOAc = 0/1 a 1/10). Se obtuvo metil 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propanoato (420,0 mg, 62,4% rendimiento) como un sólido marrón.

3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol



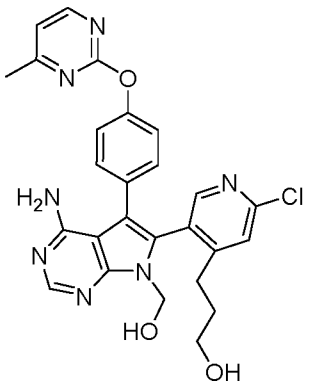
Paso 13: $LiBH_4$ (20,1 mg, 3,0 eq, 927,0 mmol) se agregó lentamente a una solución de metil 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propanoato (200,0 mg, 309,0 µmol) en THF (15,0 ml) y MeOH (24,7 mg, 2,0 eq, 618,0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 25 °C antes de ser enfriada con MeOH (0,2 ml), la mezcla de reacción fue concentrada, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 1/0 a 10/1). Se obtuvo 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (180,0 mg, 94,2% rendimiento) como un sólido blanco.

3-{5-[4-amino-7-(hidroximetil)-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-2-cloropiridin-4-il}propan-1-ol



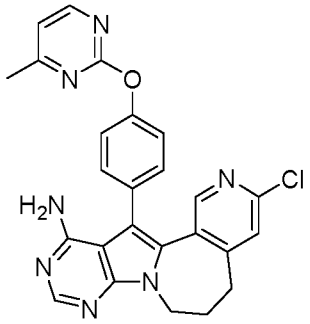
Paso 14: La solución de 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (190,0 mg, 307,0 µmol) en DCM (15,0 ml) y TFA (6,0 ml) fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. Se obtuvo 3-{5-[4-amino-7-(hidroximetil)-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-2-cloropiridin-4-il}propan-1-ol (155,0 mg, 97,4% rendimiento) como un aceite incoloro que puede ser usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol



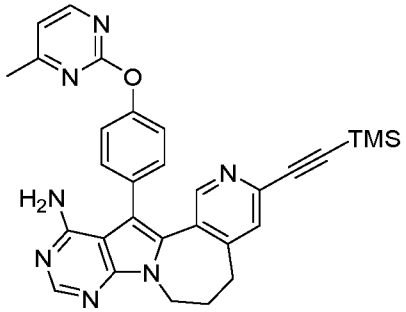
Paso 15: La solución de 3-{5-[4-amino-7-(hidroximetil)-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-2-cloropiridin-4-il}propan-1-ol (155,0 mg, 299,0 µmol) en THF (15,0 ml) y TEA (6,0 ml) fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reactivos fue concentrada, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 1/0 a 10/1). Se obtuvo 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (120,0 mg, 82,7% rendimiento) como un sólido blanco.

3-cloro-13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



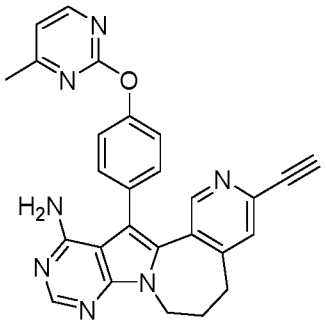
Paso 16: La solución de 3-[5-(4-amino-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (180,0 mg, 368,0 µmol), PPh_3 (193,0 mg, 2,0 eq, 736,0µmol) y DIAD (148,0 mg, 2,0 eq, 736,0 µmol) en THF (5,0 ml) fue agitada a 25 °C durante 12 h bajo N2. La mezcla de reacción fue concentrada, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1 a 10/1). Se obtuvo 3-cloro-13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (90,0 mg, 52,3% rendimiento) como un sólido blanco.

13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((trimetilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



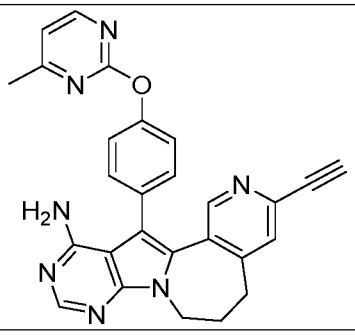
Paso 17: La solución de 3-cloro-13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (100,0 mg, 212,0 µmol), Trimetilsilacetileno (171,0 mg, 8,2 eq, 1,74 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (61,7 mg, 0,4 eq, 84,8 µmol), PPh_3 (45,9 mg, 0,8 eq, 169,6 µmol), CuI (33,5 mg, 0,8 eq, 169,6 µmol) y Et_3N (443,0 mg, 20,0 eq, 4,24 mmol) en 2-Me-THF (4,0 ml) fue agitada a 90 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 10/0 a 10/1). Se obtuvo 13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((trimetilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (120,0 mg, 107% rendimiento de crudo) como una mezcla marrón que pudo usarse para el siguiente paso sin purificación adicional.

3-etinil-13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



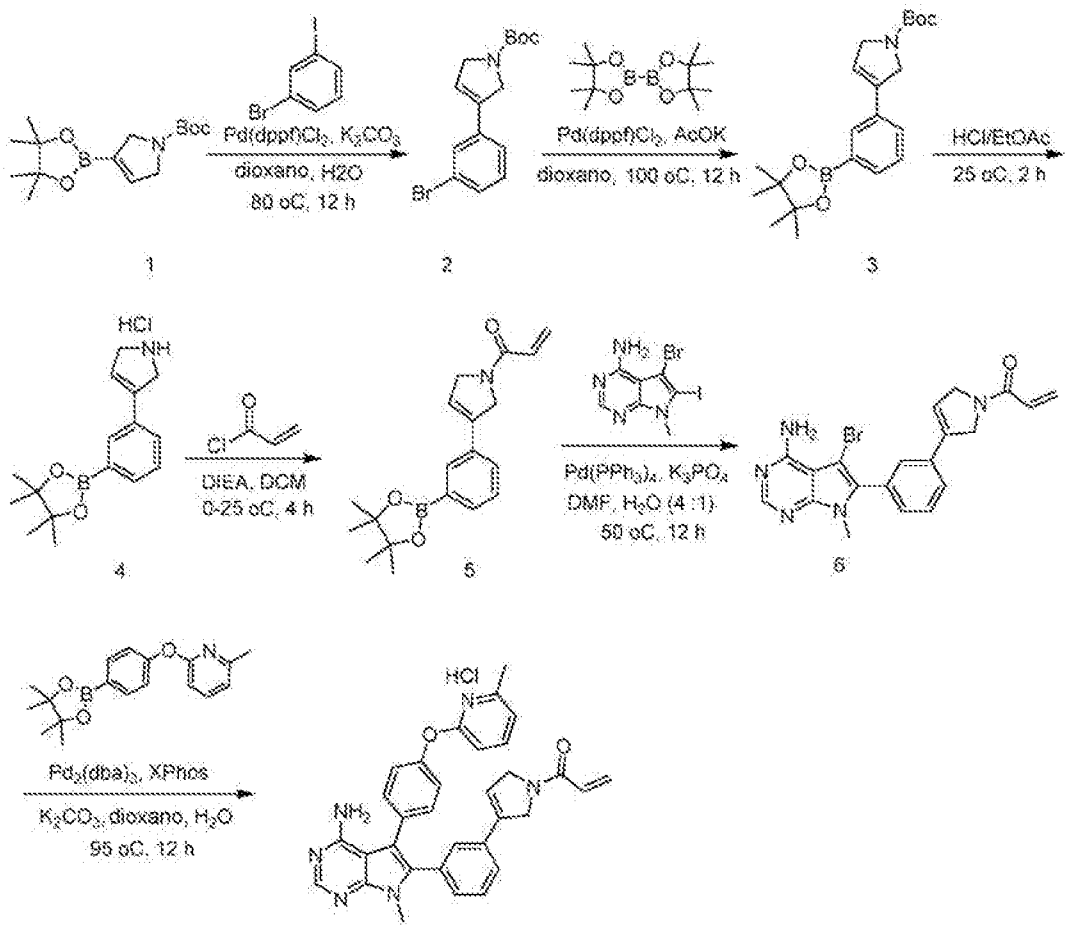
Paso 18: A la solución de 13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((trimetilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (100,0 mg, 188,0 µmol) en THF (20,0 ml) se agregó una solución de TBAF en THF (376,0 µl, 2,0 eq, 376,0 mol). La mezcla resultante fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, el residuo fue purificado por HPLC-prep ($NH3 \cdot H_2O$). Se obtuvo 3-etinil-13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (2,6 mg, 3,0% rendimiento) como un sólido blanco.

Tabla 39. Compuesto a modo de ejemplo

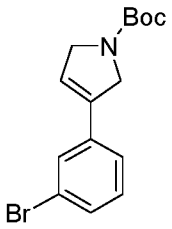
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-etinil-13-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,41-8,36 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 2H).	460,3,

Ejemplo 41

Esquema 38

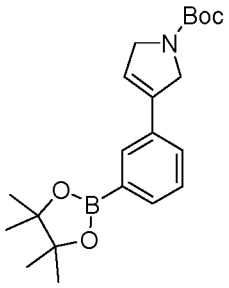


***terc*-butil 3-(3-bromofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato**



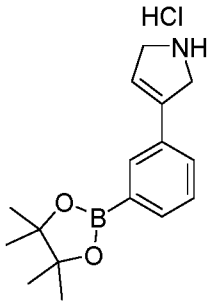
Paso 1: La mezcla de 1-bromo-3-yodobenceno (956,0 mg, 3,4 mmol), *terc*-butil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato (500,0 mg, 1,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (123,0 mg, 169,0 µmol) y K_2CO_3 (466,0 mg, 3,4 mmol) en dioxano (20,00 ml) y H_2O (4,0 ml) fue agitada a 80 °C durante 12 horas bajo protección de N_2. La mezcla fue concentrada para obtener un residuo que fue disuelto en acetato de etilo (50 ml) y H_2O (30 ml). La capa acuosa fue separada y extraída con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (25 ml), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener un residuo, que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0% a 11%) para obtener el producto de *terc*-butil 3-(3-bromofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato (450,0 mg, 82,2% rendimiento) como un aceite amarillo.

terc-butil 3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato



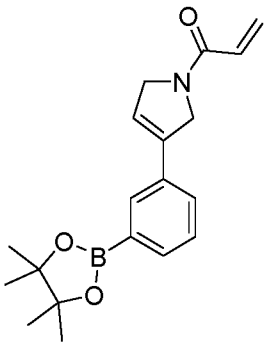
Paso 2: La mezcla de _terc_-butil 3-(3-bromofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato (450,0 mg, 1,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (700,0 mg, 2,8 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (101,0 mg, 138,0 µmol) y AcOK (202,0 mg, 2,1 mmol) en dioxano (20,00 ml) fue agitada a 100 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno. La mezcla fue concentrada para obtener un residuo que fue disuelto en acetato de etilo (50 ml) y H_2O (30 ml). La capa acuosa fue separada y extraída con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (25 ml), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0% a 12%) para obtener el producto de _terc_-butil 3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato (450,0 mg, 87,8% rendimiento) como un aceite amarillo.

3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol clorhidrato



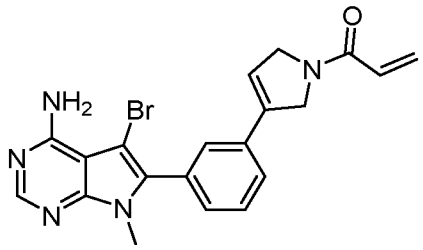
Paso 3: Se agregó _terc_-butil 3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato (450,0 mg, 1,2 mmol) a HCl/EtOAc (6,00 ml, 4 M). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada para obtener 3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1H-pirrol clorhidrato (372,0 mg, 100% rendimiento) como un aceite amarillo.

1-{3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona



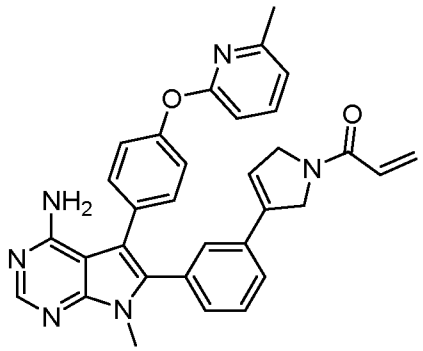
Paso 4: Se agregó prop-2-enoil cloruro (140,0 mg, 1,6 mmol) en DCM (3,00 ml) a la mezcla de 3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol clorhidrato (372,0 mg, 1,2 mmol) y DIEA (1,04 ml, 6,0 mmol) en DCM (12,00 ml) a 0 °C. La mezcla fue agitada a 25 °C durante 4 horas. La mezcla fue diluida con DCM (20 ml), lavada con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), solución salina (20 ml), secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada para obtener un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0% a 45%) para obtener el producto de 1-{3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona (210,0 mg, 53,8% rendimiento) como un aceite amarillo.

1-[3-(3-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il}fenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il]prop-2-en-1-ona



Paso 5: La mezcla de 1-{3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona (210,0 mg, 645,0 µmol), 5-bromo-6-yodo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (250,0 mg, 709,0 µmol), $Pd(PPh_3)_4$ (74,4 mg, 64,5 µmol) y K_3PO_4 (271,0 mg, 1,28 mmol) en DMF (16,00 ml) y H_2O (4,00 ml) fue agitada a 50 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno. La mezcla fue diluida con acetato de etilo (30 ml), lavada con H_2O (20 ml x 3), solución salina (15 ml), secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada para obtener un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano = 0% a 14%) para obtener el producto de 1-[3-(3-{4-amino-5-bromo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il}fenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il]prop-2-en-1-ona (70,0 mg, 25,6% rendimiento) como un aceite amarillo.

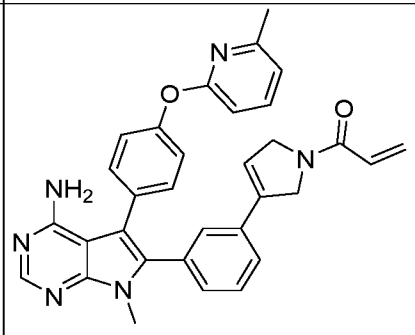
1-{3-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona

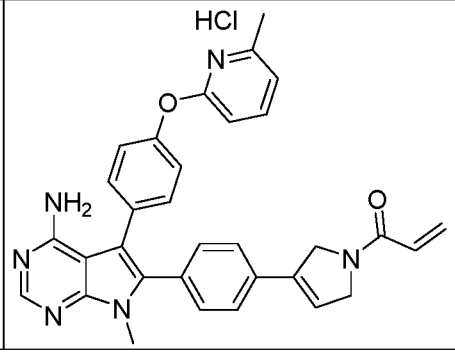


La mezcla de 1-[3-(3-{4-amino-5-bromo-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il}fenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il]prop-2-en-1-ona (50,0 mg, 117,0 µmol), 2-metil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (54,4 mg, 175,0 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (10,7 mg, 117,0 µmol), XPhos (11,1 mg, 117,0 µmol), K_2CO_3 (48,4 mg, 117,0 µmol) en dioxano (4,00 ml) y H_2O (1,00 ml) fue agitada a 95 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado para obtener un residuo que fue purificado por HPLC-prep (HCl) para obtener el producto de 1-{3-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona (4,9 mg, 7,41% rendimiento) como un sólido blanco.

Los compuestos adicionales preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 41 se indican en la tabla 40 a continuación.

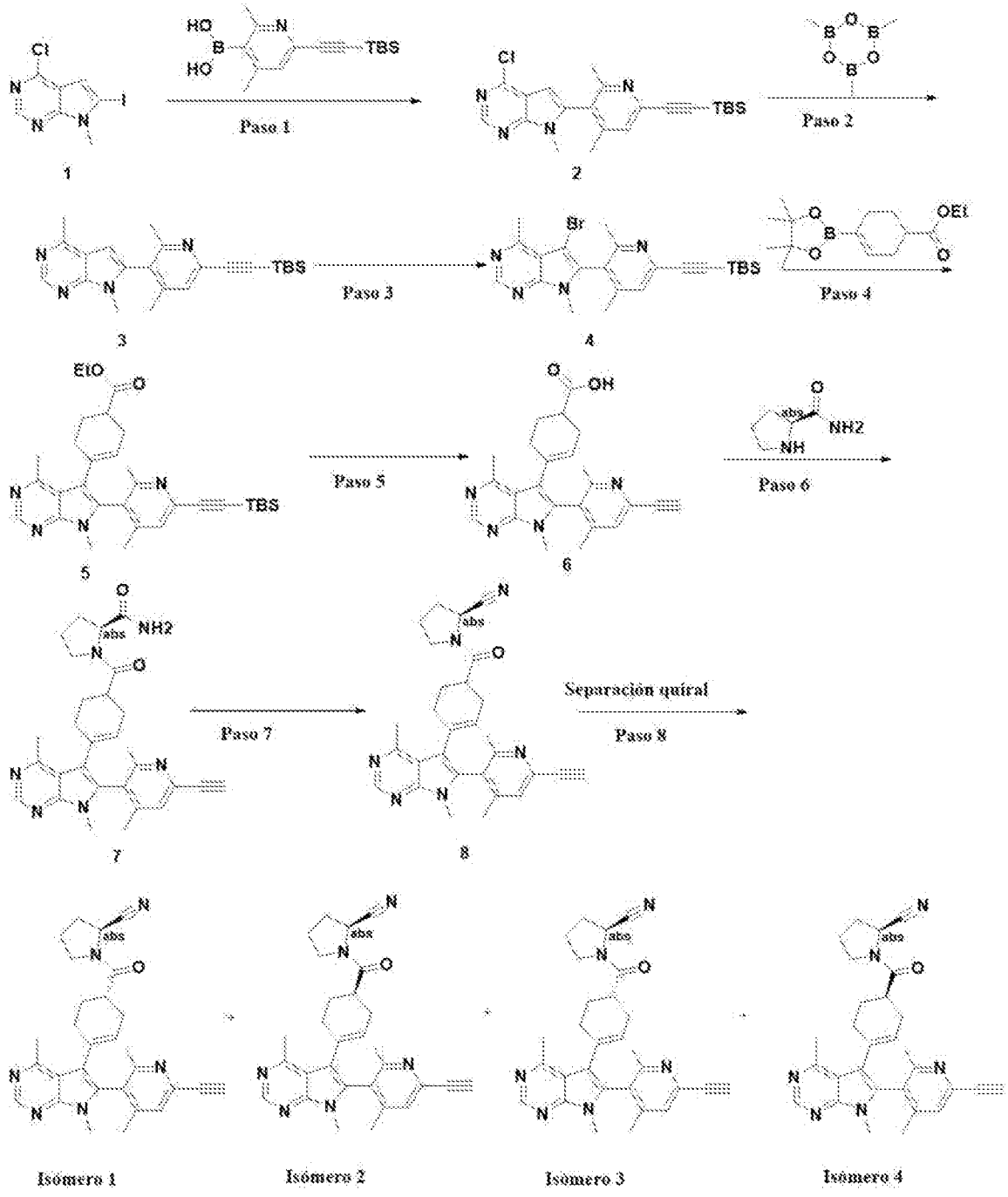
Tabla 40. Compuesto a modo de ejemplos

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-{3-[3-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,63-7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02-7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,55-4,47 (d, *J* = 32,4 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,75-3,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,31-2,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).	529,2

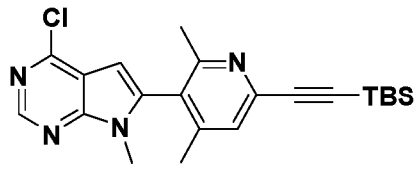
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
1-{3-[4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il}prop-2-en-1-ona clorhidrato		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,6 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81-6,64 (m, 1H), 6,49-6,36 (m, 2H), 5,87-5,82 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,61 (d, J = 3,2 Hz, 3H).	529,1

Ejemplo 42

Esquema 39



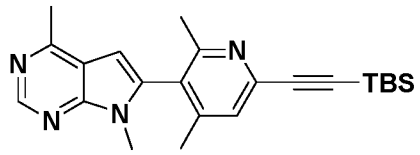
6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 4-cloro-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,50 g, 5,11 mmol), ácido {6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il} borónico (1,62 g, 5,62 mmol), K_3PO_4 (3,24 g, 15,3 mmol), PAd_2nBu (183 mg, 511 µmol), PAd_2nBu Pd-G2 (341 mg, 511 µmol), DME/H_2O (20 ml) y una barra de agitación

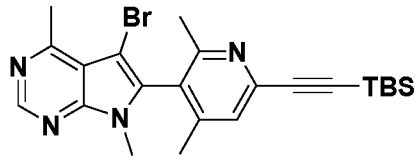
antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada durante la noche a 70 °C . La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/ metanol; 30: 1). La concentración al vacío dio como resultado 6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-{4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2,4-dimetilpiridina (1,50 g, 65%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



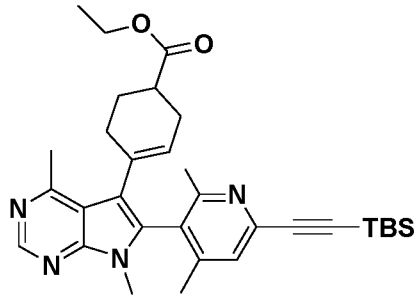
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-{4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2,4-dimetilpiridina (3,50 g, 8,51 mmol), tetrahidrofurano (40 ml), K_3PO_4 (5,40 g, 25,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (622 mg, 851 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (50%) (6,4 g, 25,5 mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/ metanol; 80: 1). La concentración al vacío dio como resultado 6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-{4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2,4-dimetilpiridina (2,80 g, 84%) como un sólido amarillo amorfo.

5-bromo-6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



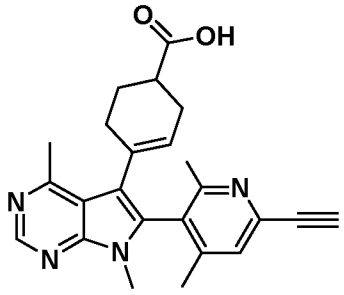
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-3-{4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2,4-dimetilpiridina (2,80 g, 7,16 mmol), dimetilformamida (30 ml) y una barra de agitación. Luego se agregó NBS (1,39 g, 7,87 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con Na_2SO_3 (acuoso) (30 ml), y la mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite, la almohadilla se lavó con agua, y la torta de filtración fue secada al vacío lo cual dio como resultado 3-{5-bromo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridina (3,02 g, 90%) como un sólido amarillo amorfo.

etil 4-(6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato



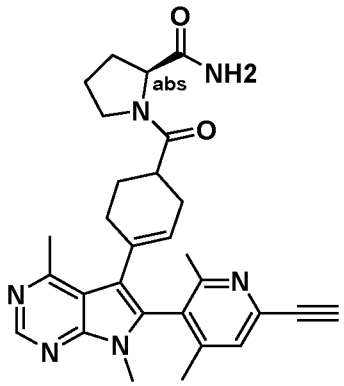
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-{5-bromo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridina (3,00 g, 6,38 mmol), DME/H_2O (30 ml), etil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato (1,96 g, 7,01 mmol), K_3PO_4 (4,04 g, 19,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (466 mg, 638 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada durante 1 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/ metanol; 40: 1). La concentración al vacío dio como resultado etil 4-(6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato (2,50 g, 72%) como un sólido amarillo amorfo.

Ácido 4-(6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico



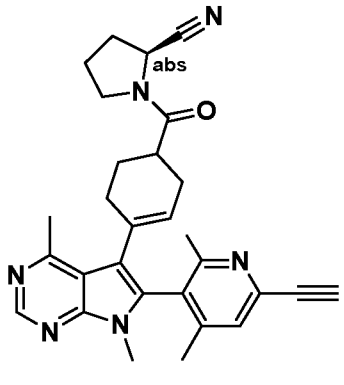
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con etil 4-(6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-2,4-dimetilpiridin-3-il}-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato (2,48 g, 4,56 mmol), NaOH (543 mg, 13,6 mmol) y una barra de agitación. Se agregó MeOH/H_2O (20 ml), y la solución fue agitada durante 1 h a 60 °C. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 5~6, la concentración al vacío dio como resultado ácido 4-[6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico (2,2 g, crudo) como un sólido negro amorfo.

(2S)-1-(4-(6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida

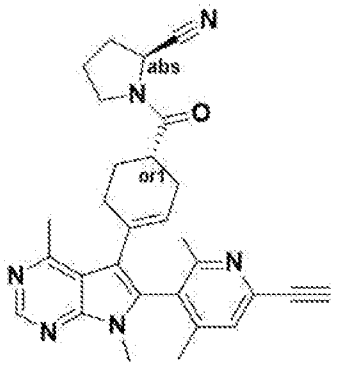


Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 4-[6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico (1,7 g, 4,24 mmol), dimetilformamida (20 ml), T_3P (5,38 g, 8,48 mmol), TEA (856 mg, 8,48 mmol) y una barra de agitación. Se agregó (2S)-pirrolidina-2-carboxamida (967 mg, 8,48 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado (2S)-1-{4-[6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil}pirrolidina-2-carboxamida (1,5 g, 71%) como un sólido negro amorfo.

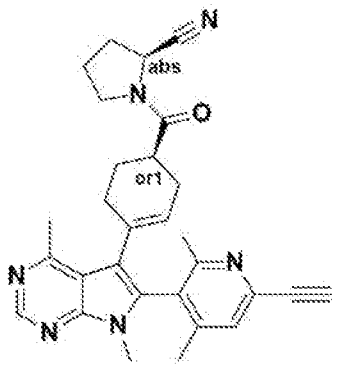
(2S)-1-(4-(6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo



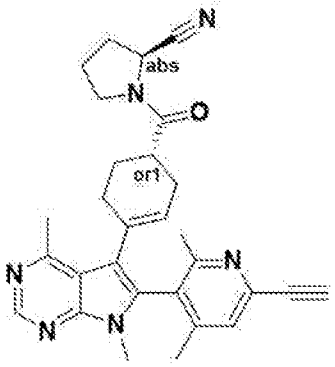
Paso 7: Un vial de reacción resellable se cargó con (2S)-1-{4-[6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil}pirrolidina-2-carbonitrilo (320 mg, 668 µmol), tetrahidrofurano (5 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, se agregó reactive de Burgess (316 mg, 1,34 mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío . El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%$NH3·H_2O$), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 45 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,23; RT2: ; Volumen de Inyección: ml; Número de corridas: ;). La liofilización dio como resultado (2S)-1-{4-[6-(6-etinil-2,4-dimetilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]ciclohex-3-eno-1-carbonil}pirrolidina-2-carbonitrilo (160 mg, 50%) como un sólido blanquecino amorfo.



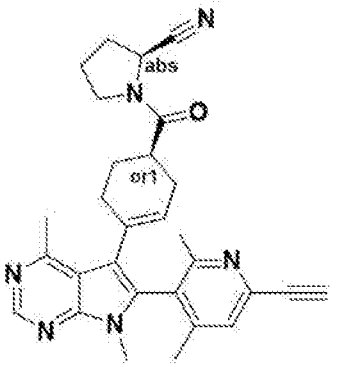
Isómero 1



Isómero 2



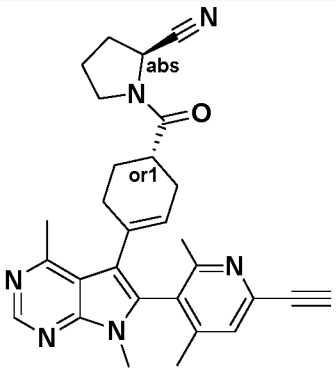
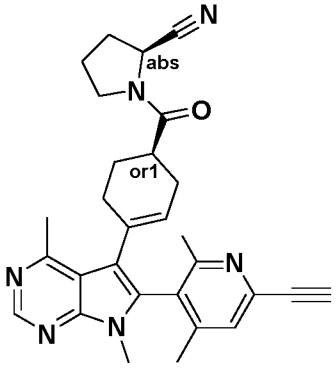
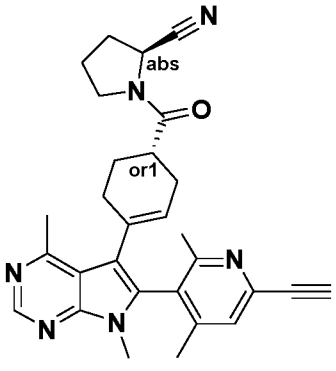
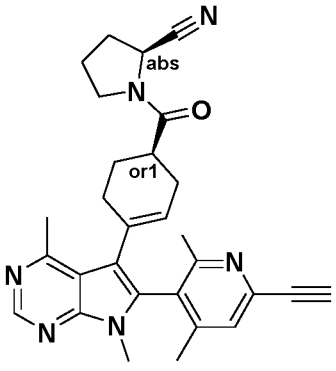
Isómero 3

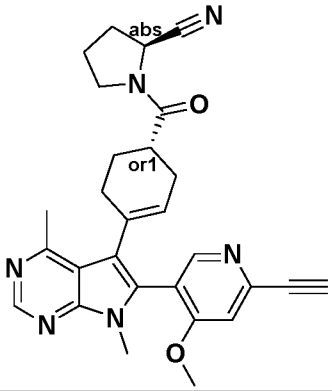
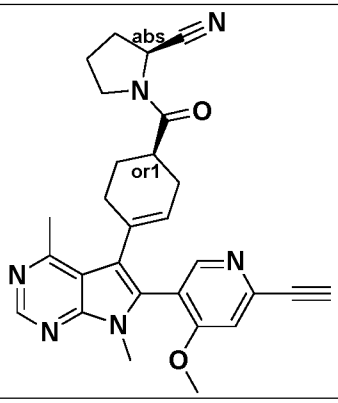
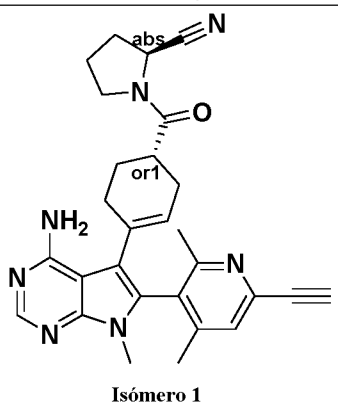
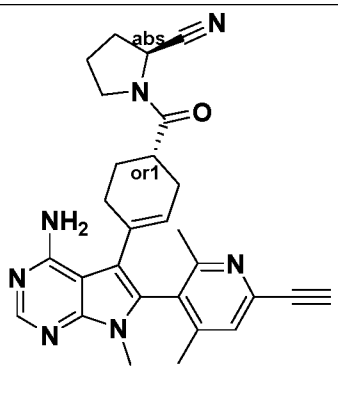


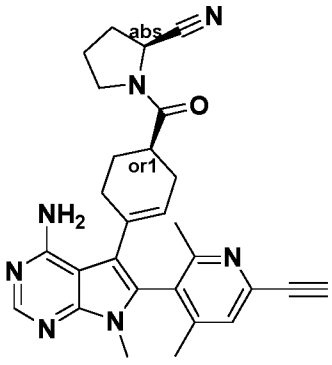
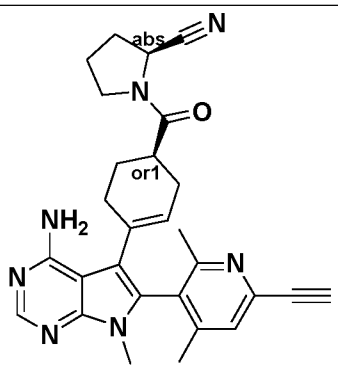
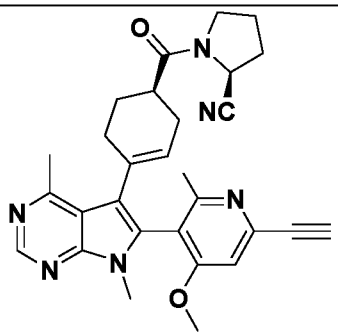
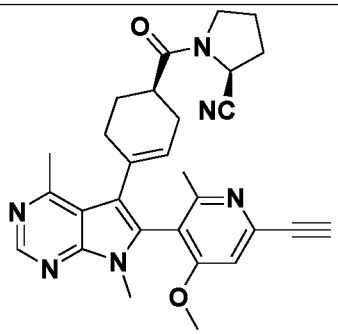
Isómero 4

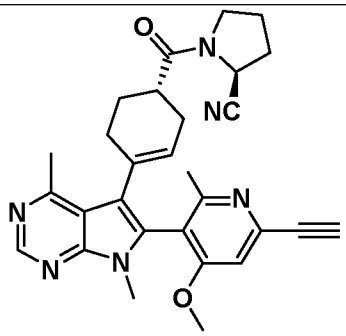
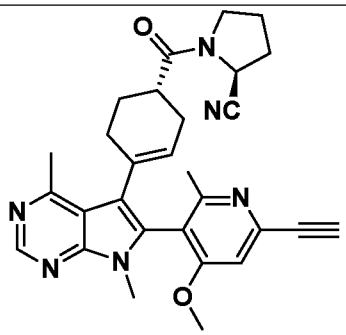
Paso 8: El material resultante (160 mg) fue enviado a separación quiral (Columna: CHIRALPAK IF, 2*25cm, 5um; Fase Móvil A: Hex (0,5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, Fase Móvil B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 35 B a 35 B en 11 min; 220/254 nm; RT1: 6,855; RT2: 8,514; Volumen de Inyección: 0,7 ml; Número de corridas: 6;). La liofilización dio como resultado el pico 1(76 mg), y el pico 2 (67 mg). Luego se corrió nuevamente la separación quiral, pico 1(Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB S-5um, 2*25cm, 5um; Fase Móvil A: Hex (0,5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, Fase Móvil B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 20 B a 20 B en 17 min; 220/254 nm; RT1: 13,481; RT2: 15,128; Volumen de Inyección: 0,65 ml; Número de corridas: 5;) lo cual dio como resultado el isómero 2 (27,2 mg) y el isómero 4 (25 mg) como un sólido blanquecino amorgo. Pico 2 (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25cm.5um; Fase Móvil A: Hex (0,5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, Fase Móvil B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 20 B a 20 B en 18 min; 220/254 nm; RT1: 13,832; RT2: 15,921; Volumen de Inyección: 0,7 ml; Número de corridas: 6;) lo cual dio como resultado el isómero 1 (25,7 mg) y el isómero 3(21,4 mg) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 41. Compuestos a modo de ejemplo

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-((S)-4-(6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Isómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,67 (ddd, *J* = 9,6, 7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,68 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 5H), 2,18 – 2,07 (m, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 6H), 1,76 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 1H).	479,25
(S)-1-((R)-4-(6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Isómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 11,3, 7,0, 4,4 Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,18 – 2,06 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (dd, *J* = 7,4, 3,4 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 1H).	479,25
(S)-1-((S)-4-(6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Isómero 3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 11,4, 7,2, 4,6 Hz, 1H), 3,51 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 5H), 2,12 (tq, *J* = 13,0, 5,1, 3,3 Hz, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (dd, *J* = 10,0, 6,1 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,50 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H).	479,30
(S)-1-((R)-4-(6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Isómero 4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 7,7, 3,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 5H), 2,17 – 2,07 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,01 (dd, *J* = 9,6, 5,3 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,48 (td, *J* = 11,8, 5,5 Hz, 1H).	479,25

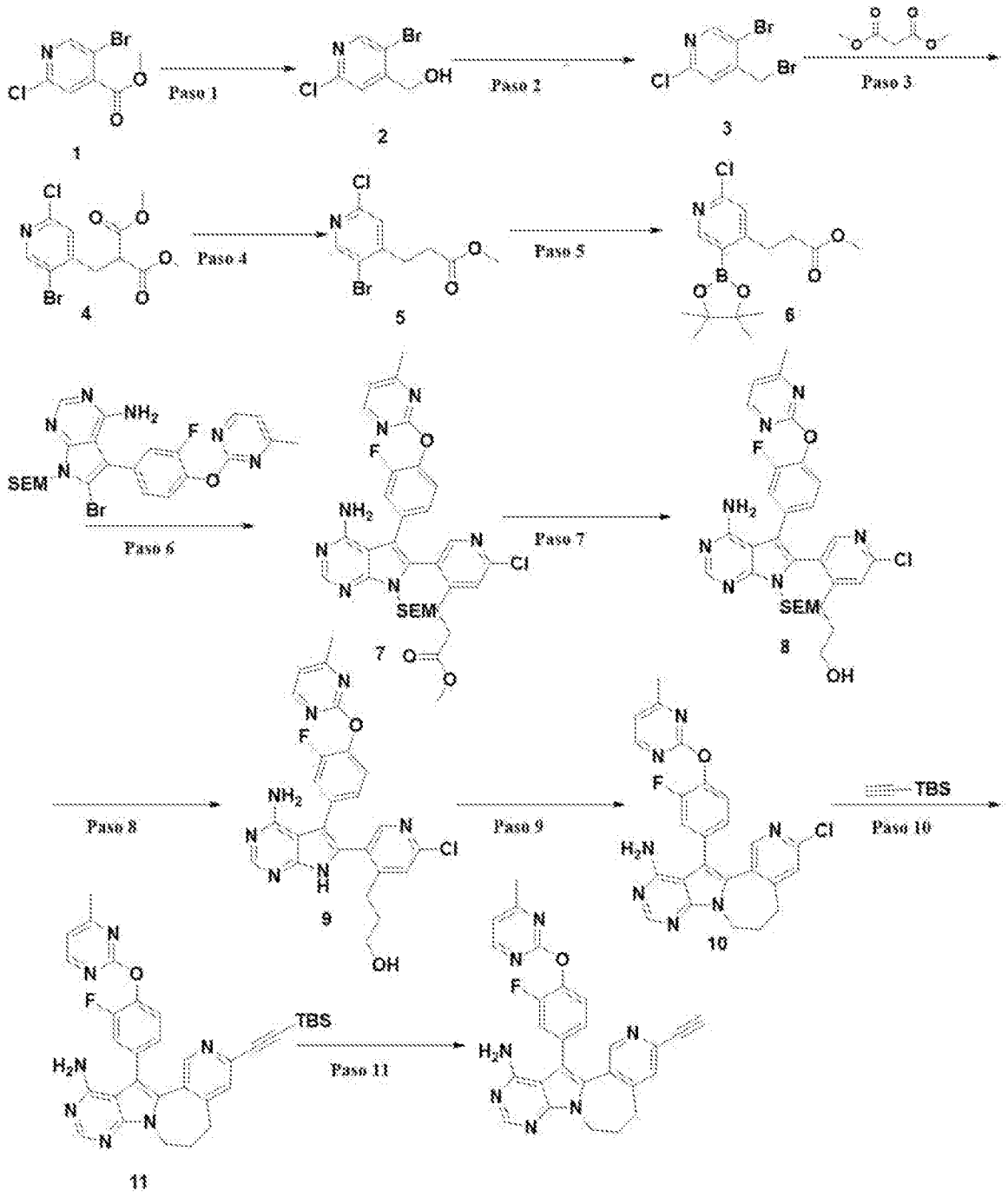
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-((S)-4-(6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 23,1 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 3,51 (s, 4H), 2,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 4H), 2,08 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,66 – 1,45 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).	481,4
S)-1-((R)-4-(6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,52 (s, 4H), 2,66 (s, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).	481,25
(S)-1-((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo **Isómero 1**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,65 (q, *J* = 2,8, 2,2 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 7,4, 3,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,69 (ddd, *J* = 10,9, 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,47 (td, *J* = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (ddd, *J* = 9,8, 6,7, 3,5 Hz, 2H), 2,03 (s, 5H), 1,90 (s, 2H), 1,61 (s, 2H).	480,25
(S)-1-((S)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo **Isómero 2**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,47 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 5H), 2,04 (s, 5H), 1,88 (s, 2H), 1,60 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H).	480,25

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Isómero 3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 7,9, 3,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,53 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,18 (s, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H).	480,25
(S)-1-((R)-4-(4-amino-6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Isómero 4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 7,9, 3,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,4, 4,6 Hz, 1H), 3,53 (q, *J* = 8,5, 8,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,20 (s, 5H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,91 (s, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H).	480,25
(S)-1-((R)-4-(6-(6-etinil-4-metoxi-2-metil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Atropisómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,70 (t, *J* = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 4H), 2,27 - 2,08 (m, 6H), 2,04 (d, *J* = 15,4 Hz, 6H), 1,79 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H).	495,25
(S)-1-((R)-4-(6-(6-etinil-4-metoxi-2-metil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Atropisómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,71 (dd, J = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,82 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,51 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,66 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,56 (s, 1H), 2,17 (s, 5H), 2,15 - 2,05 (m, 4H), 2,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H).	495,30

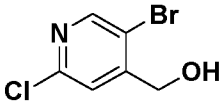
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-((S)-4-(6-(6-etinil-4-metoxi-2-metil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Atropisómero 1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (ddd, *J* = 9,5, 7,2, 4,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 9,4, 7,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 4H), 2,16 - 1,95 (m, 6H), 1,78 (dd, *J* = 13,1, 3,3 Hz, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 2H).	495,25
(S)-1-((S)-4-(6-(6-etinil-4-metoxi-2-metil piridin-3-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo	 Atropisómero 2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 25,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 (s, 5H), 2,10 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,79 (d, *J* = 24,2 Hz, 1H), 1,45 (s, 1H), 1,24 (s, 4H), 1,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).	495,30

Ejemplo 43

Esquema 40



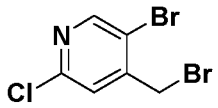
(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metanol



Paso 1: Una solución de metil 5-bromo-2-cloropiridina-4-carboxilato (75,0 g, 299 mmol) en THF (1,5 l) fue enfriada a -20 °C. Se agregó $LiBH_4$ (179 ml, 358mmol, 2 M en THF) por goteo durante un período de 1,5 h manteniéndose la temperatura por debajo de -15 °C. La solución fue entibiada a temperatura ambiente y se agitó durante 2h a 25 °C y

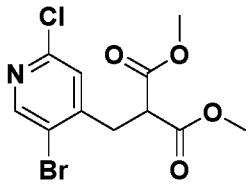
luego fue enfriada con cuidado mediante la adición por goteo de NH_4Cl saturado (200 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (1,2 l) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 450 g; eluyendo con éter de petróleo : acetato de etilo; 10:1). La concentración al vacío dio como resultado (5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metanol (40 g, 60,1 %) como un sólido blanquecino amorfo.

5-bromo-4-(bromometil)-2-cloropiridina



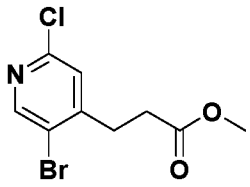
Paso 2: A la mezcla de (5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metanol (54,0 g, 242 mmol) y CBr_4 (87,2 g, 266 mmol) en DCM (1,5 l) se agregó PPh_3 (69,6 g, 266 mmol) en DCM (300 ml) por goteo a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción fue enfriada con solución salina (500 ml). Las capas particionadas fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM (1 l x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (1 l), secadas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo =30: 1) para obtener el producto 5-bromo-4-(bromometil)-2-cloropiridina (51 g, 73,9 %) como un sólido blanco.

1,3-dimetil 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metil]propanodioato



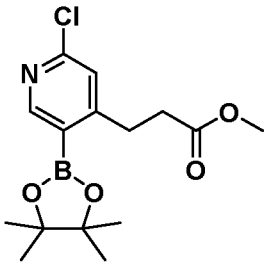
Paso 3: A la mezcla de 1,3-dimetil propanodioato (62,0 g, 470 mmol) en THF (900 ml) se agregó NaH (18,6 g, 470 mmol) a -10 °C, y fue agitada durante 30 minutos a -10 °C, luego se agregó por goteo 5-bromo-4-(bromometil)-2-cloropiridina (45,0 g, 157 mmol) en 300 ml THF a la solución anterior y se agitó durante 2 horas. La mezcla fue enfriada con NH4Cl saturado (600 ml). La fase acuosa fue extraída con EtOAc (1 l) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 500 g; eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo =15: 1). La concentración al vacío dio como resultado 1,3-dimetil 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metil]propanodioato (40 g, 75,7 %) como un sólido blanquecino amorfo.

Metil 3-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)propanoato



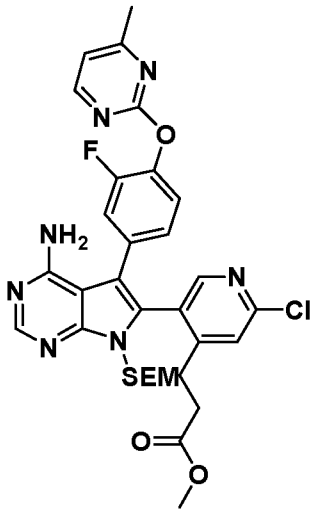
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 1,3-dimetil 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)metil]propanodioato (39,5 g, 117 mmol), NaCl (20,3 g, 351 mmol), H_2O (6,31 g, 351 mmol) y una barra de agitación. Se agregó DMSO (800 ml), y la solución fue agitada durante 1h a 160 °C. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (1,5 l), y la fase acuosa fue lavada con solución salina (600 ml) cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado metil 3-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)propanoato (22,0 g, 67%) como un sólido blanco amorfo.

Metil 3-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il)propanoato



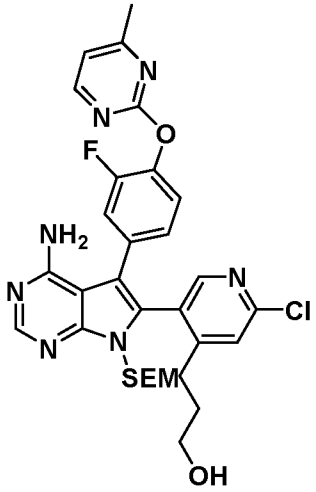
Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con metil 3-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)propanoato (10 g, 35,9 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,8 g, 46,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,62 g, 3,59 mmol), KOAc (10,4 g, 107 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano (200 ml), y la mezcla fue agitada durante 12h a 70°C. El catalizador y la sal fueron recolectados por filtración a través de una almohadilla de Celite y lavados con EtOAc (100 ml) tres veces. La capa orgánica combinada fue secada con Na_2SO_4, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 200 g; eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado metil 3-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il]propanoato (6,5 g, 56,0 %) como un sólido blanco amorfo.

Metil 3-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)propanoato



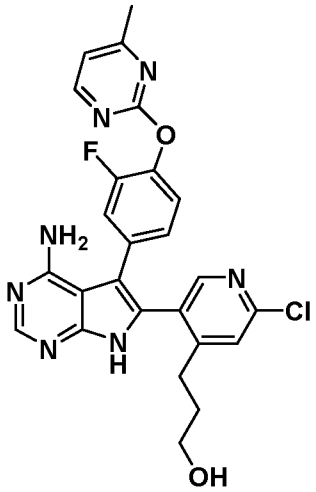
Paso 6: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-bromo-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (14,5 g, 26,5 mmol), metil 3-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-il]propanoato (12,9 g, 39,7 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (1,72 g, 2,65 mmol), CsF (12,0 g, 79,5 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó THF/H_2O (300 ml), y la mezcla fue agitada durante 12h a 70 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (500 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 200 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 20: 1). La concentración al vacío dio como resultado metil 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propanoato (7,00 g, 40%) como un sólido marrón amorfo.

3-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)propan-1-ol



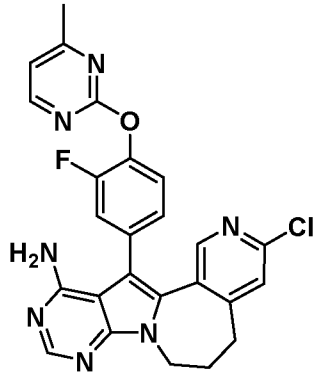
Paso 7: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propanoato (7,00 g, 10,5 mmol), DCM (120 ml) y una barra de agitación. Se agregó DIBAL (8,39 ml, 12,6 mmol) a 0°C, y la solución fue agitada durante 3h a 0°C. La mezcla de reacción fue diluida con MeOH (10 ml) y agua 60 ml, y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron filtradas y lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por C18flash (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (3,00 g, 45%) como un sólido amarillo amorfo.

3-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)propan-1-ol



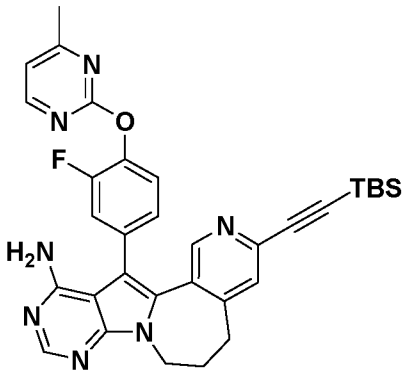
Paso 8: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (2,60 g, 4,08 mmol), CH3SO3H/THF(40 ml) y una barra de agitación. La solución fue agitada durante 1 h a 70°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y se ajustó el pH de la fase acuosa a 7 con Na_2CO_3, y extraída con DCM (150 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 12: 1). La concentración al vacío dio como resultado 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (800 mg, 39%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-cloro-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



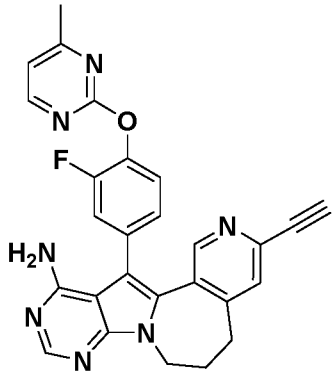
Paso 9: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (680 mg, 1,34 mmol), DIAD (406 mg, 2,01 mmol) tetrahidrofurano (8 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó PPh3 (526 mg, 2,01 mmol) en 2 ml THF, y la mezcla fue agitada durante 1h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (25 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (diclorometano/ metanol; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado 3-cloro-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (450 mg, 69%) como un sólido amarillo amorfo.

3-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



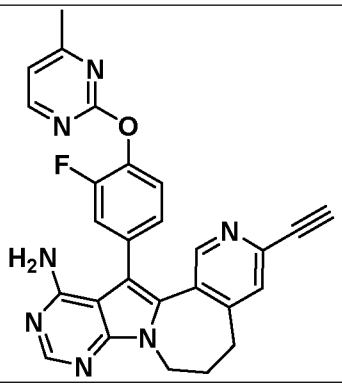
Paso 10: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-cloro-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (430 mg, 881 µmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (246 mg, 1,76 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (128 mg, 176 µmol), CuI (66,8 mg, 352 µmol), TEA (266 mg, 2,64 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dimetil formamida (1 ml), y la mezcla fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (25 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (diclorometano / metanol; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado 3-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (350 mg, 67%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



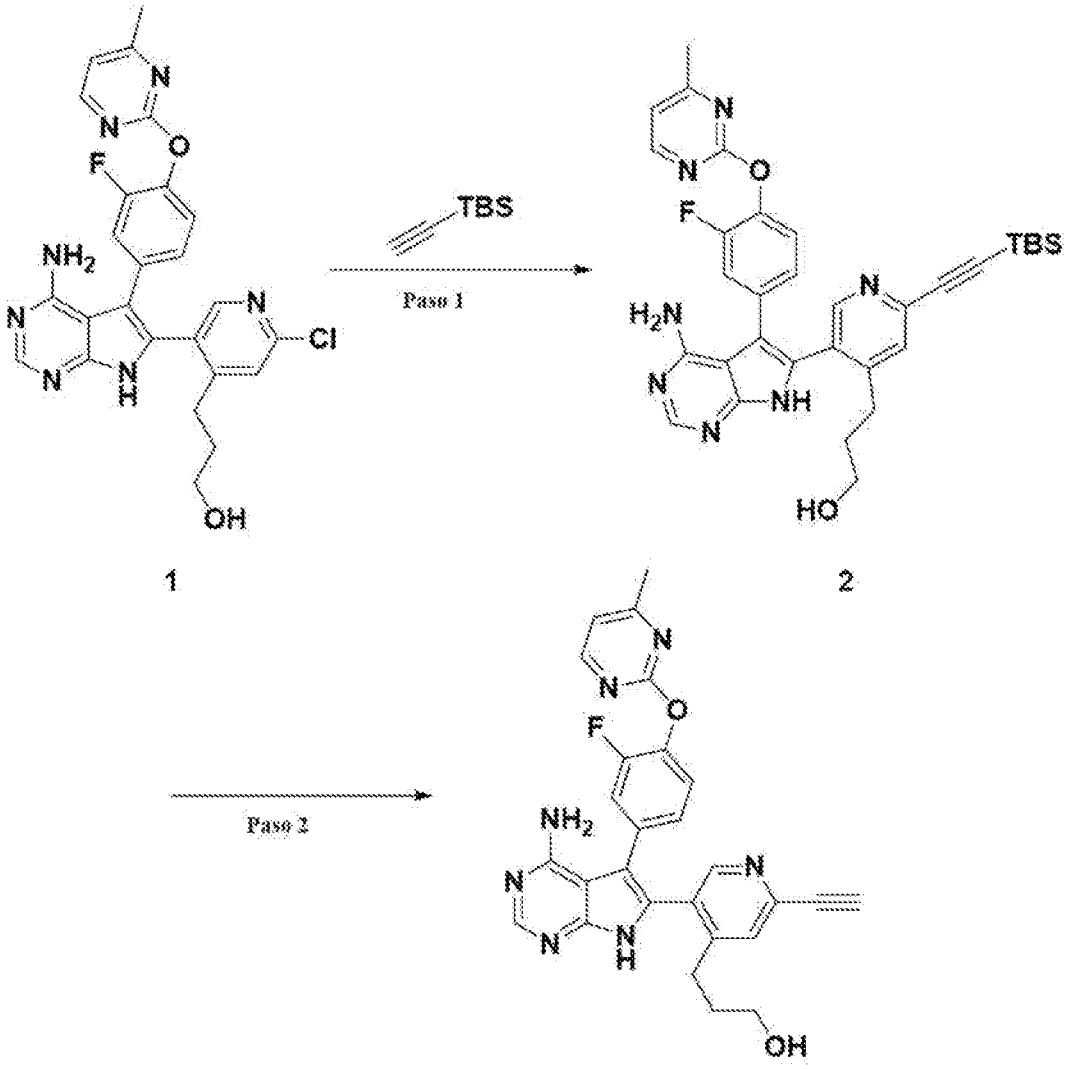
Paso 11: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (340 mg, 574 µmol), tetrahidrofurano (2 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (179 mg, 688 µmol), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía en gel de sílice (columna de 20 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 10: 1). Se concentró al vacío y el producto crudo fue disuelto con DMF (3ml), se filtró y la torta fue lavada con ACN (10ml) y DCM (10ml) tres veces, y secada bajo presión reducida. La liofilización dio como resultado 3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (173,1 mg, 362 µmol, 63,1%) como un sólido amarillo amorfo.

Tabla 42. Compuestos a modo de ejemplo

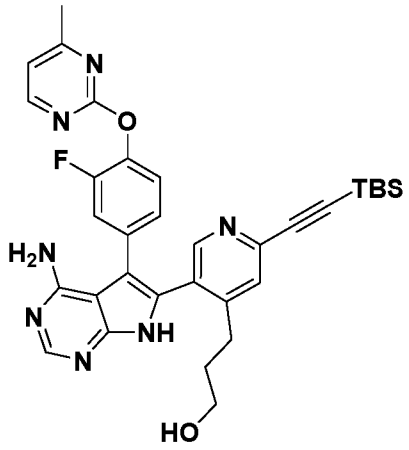
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3.4-c]pirimido[5,.4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 6,36 – 5,89 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H).	478,10

Ejemplo 44

Esquema 41



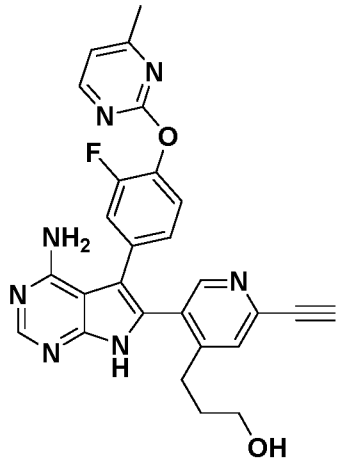
3-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)piridin-4-il)propan-1-ol



Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]propan-1-ol (90,0 mg, 177 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25,9 mg, 35,4 µmol), CuI (13,4 mg, 70,8 µmol), TEA (53,6 mg, 531 µmol), *terc*-butil(etinil)dimetilsilano (49,6 mg, 354 µmol), una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dimetil formamida (5 ml), y la mezcla

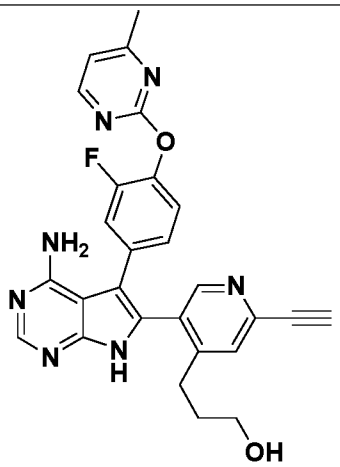
fue agitada durante 2h a 50 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (25 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (diclorometano / metanol; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]piridin-4-il]propan-1-ol (80,0 mg, 74%) como un sólido amarillo amorfo.

3-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)propan-1-ol



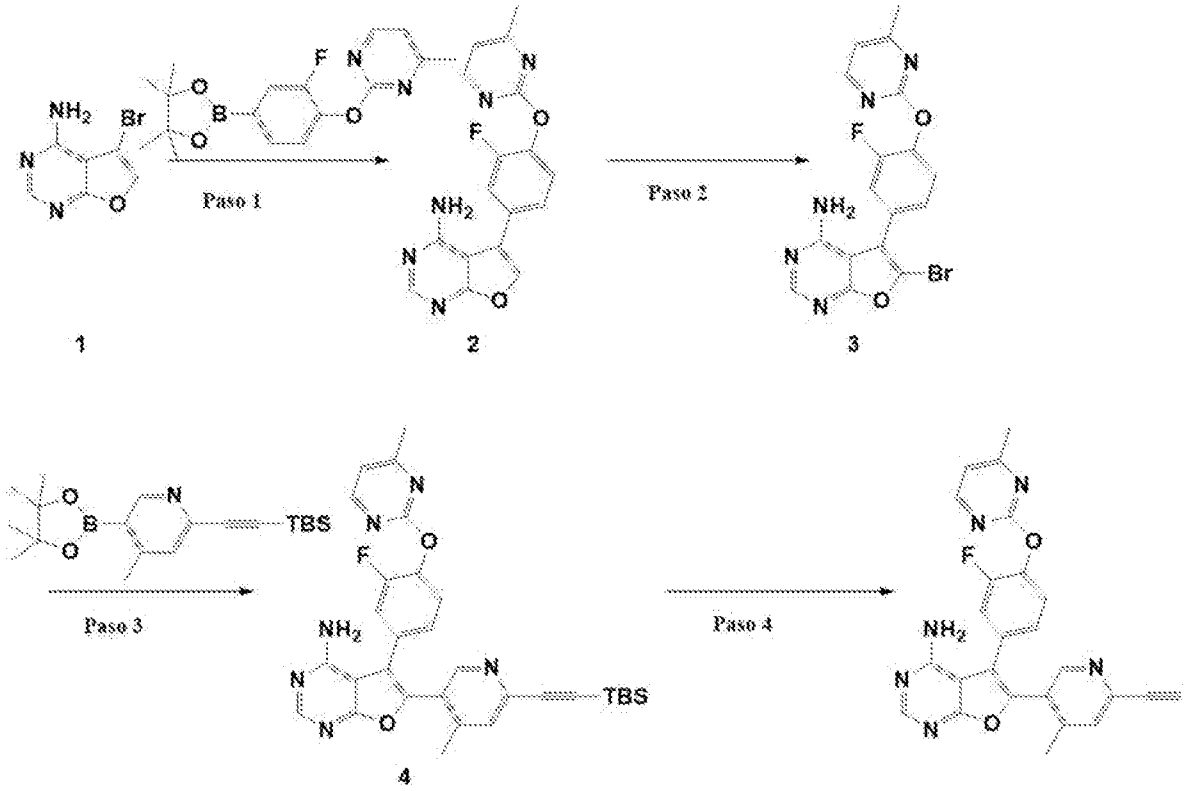
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]piridin-4-il]propan-1-ol (70,0 mg, 114 µmol), tetrahidrofurano (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (35,3 mg, 136 µmol) y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. El material de reacción fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g; eluyendo con diclorometano / metanol; 10: 1). Se concentró al vacío y el producto crudo fue lavado con agua 5 veces, la fase orgánica fue concentrada y el material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%$NH3·H_2O$), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 15 B a 45 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,23). La liofilización dio como resultado 3-[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il]propan-1-ol (11,2 mg, 19,8%) como un sólido blanco amorfo.

Tabla 43. Compuesto a modo de ejemplo

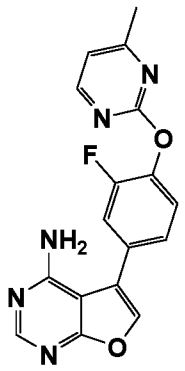
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)propan-1-ol		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,10 – 6,00(m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,53 – 1,47 (m, 2H).	496,25

Ejemplo 45

Esquema 42

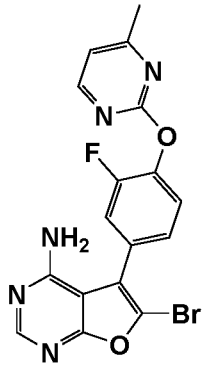


6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



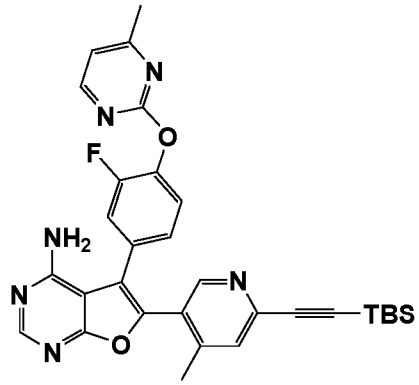
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromofuro[2,3-d]pirimidin-4-amina (800 mg, 3,73 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (1,84 g, 5,59 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,72 g, 3,73 mmol), K_3PO_4 (790 mg, 3,73 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (15 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 100 g; eluyendo con heptano / acetato de etilo; relación = 1: 1). La concentración al vacío dio como resultado 5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (800 mg, 64%) como un sólido blanquecino amorfo.

6-6-bromo-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



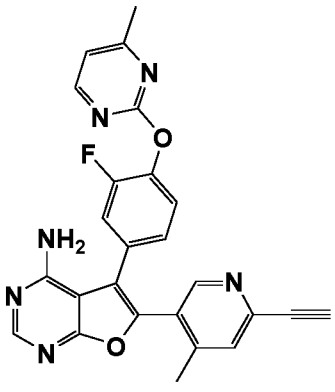
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (800 mg, 2,37 mmol), DCM (15 ml) y una barra de agitación. Se agregó Br_2 (379 mg, 2,37 mmol) a 0 °C, y la solución fue agitada durante 1 h a 0 °C. Luego la reacción fue enfriada mediante tiosulfato de sodio saturado acuoso. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%). La liofilización dio como resultado 6-bromo-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (700 mg, 71%) como un sólido blanquecino amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



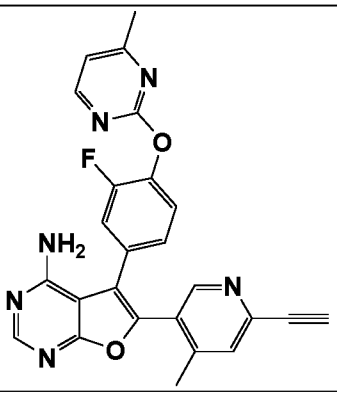
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 6-bromo-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (680 mg, 1,63 mmol), 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (872 mg, 2,44 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (238 mg, 0,326 mmol), K_3PO_4 (1,03 g, 4,89 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (20 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 90 °C. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con diclorometano / metanol; relación = 30: 1). La concentración al vacío dio como resultado 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (530 mg, 57%) como un sólido negro amorfo.

6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina



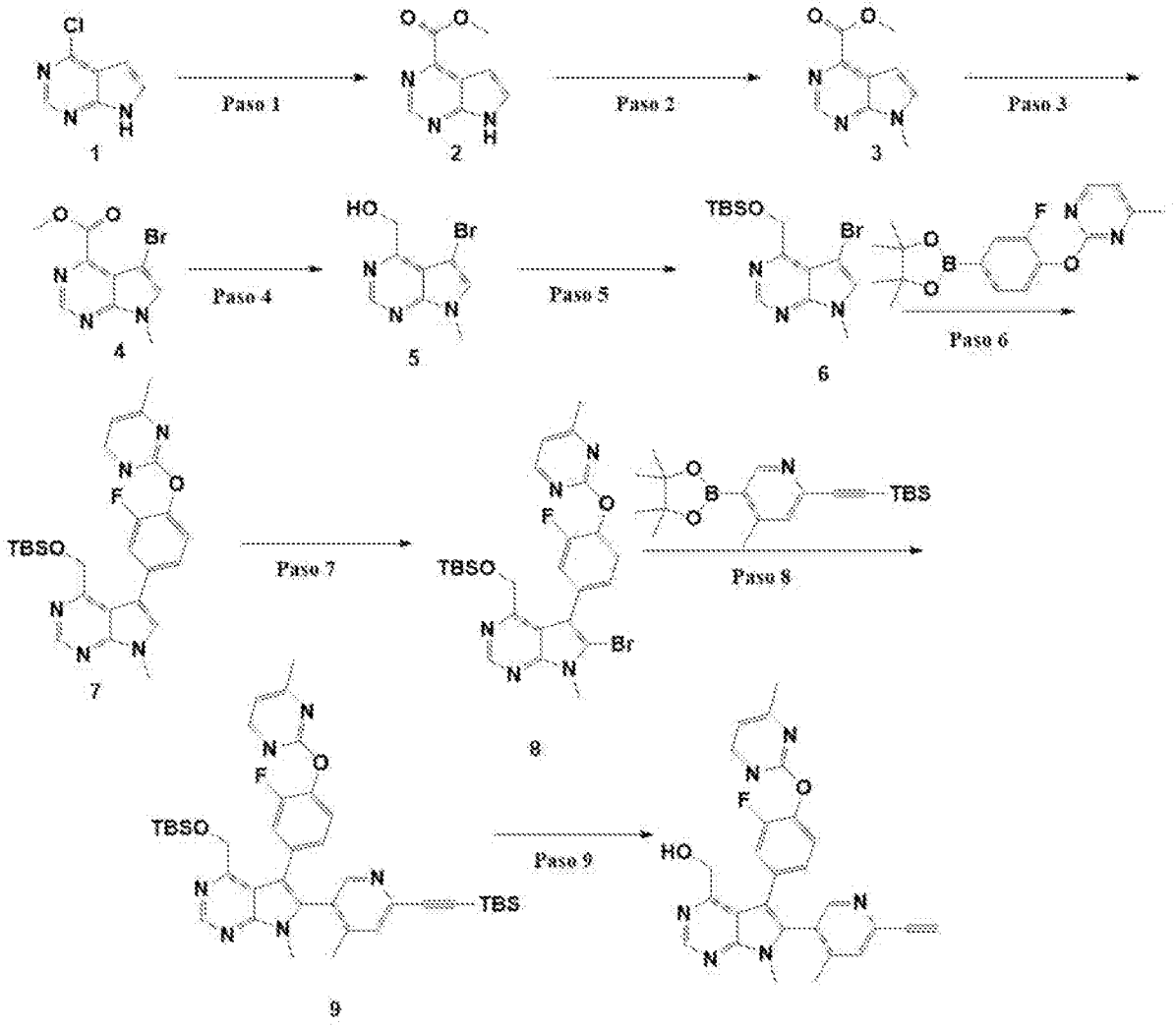
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 0,88 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (0,88 ml, 0,88 mmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con diclorometano / metanol; relación = 10: 1). La concentración al vacío dio como resultado el producto crudo. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%$NH3·H_2O$), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 25 B a 55 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,23). La liofilización dio como resultado 6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina (215 mg, 54%) como un sólido blanco amorfo.

Tabla 44. Compuesto a modo de ejemplo

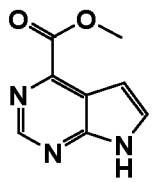
Compuesto	**Estructura**	**RMN de Protones**	**MS [M+1]**
6-(6-etinil-4-metil piridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metil pirimidin-2-il)oxi]fenil}furo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	453,15

Ejemplo 46

Esquema 43

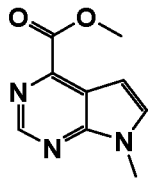


metil 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato



Paso 1: Se cargó un reactor con tanque presurizado con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 g, 195 mmol), TEA (59,1 g, 585 mmol), [(R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio(II) cloruro (1,55 g, 1,95 mmol), MeOH (500 ml) y una barra de agitación. La mezcla fue agitada durante 12h a 100°C bajo una atmósfera de CO (10 atm). La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite, la almohadilla fue Lavada con EA, y el filtrado fue concentrado al vacío lo cual dio como resultado metil 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato (25,0 g, 72%) como un sólido amarillo amorfo.

metil 7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato



Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato (20 g, 112 mmol), DMF (100 ml) y una barra de agitación. Se agregó NaH (10,7 g, 448 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a 0°C. Luego se agregó MeI (15,8 g, 112 mmol) y la solución fue agitada durante 1h a 0 °C . La mezcla de reacción fue diluida con agua (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA(100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 100 g; eluyendo con heptano / acetato de etilo; relación = 3: 1). La concentración al vacío dio como resultado metil 7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato (13,0 g, 61%) como un sólido blanquecino amorfo.

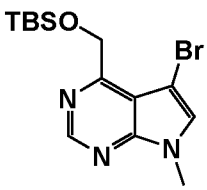
metil 5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato

Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato (10 g, 52,3 mmol), DMF (200 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (11,1 g, 62,7 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (300 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA (300 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 100 g; eluyendo con diclorometano / metanol; relación = 50: 4-17561). La concentración al vacío dio como resultado metil 5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato (10,0 g, 71%) como un sólido blanquecino amorfo.

(5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol

Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato (3 g, 11,1 mmol), THF (50 ml) y una barra de agitación. Se agregó $LiBH_4$ (11,1 ml, 11,1 mmol) a -50°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a -50°C. La reacción fue enfriada mediante la adición de 2 ml de EA. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (100ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con heptano/acetato de etilo; relación = 1: 1). La concentración al vacío dio como resultado {5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}metanol (850 mg, 32%) como un sólido blanquecino amorfo.

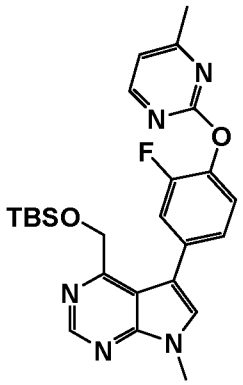
5-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con {5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}metanol (400 mg, 1,65 mmol), 1H-imidazol (561 mg, 8,25 mmol), THF(10 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBSCl (745 mg, 4,94

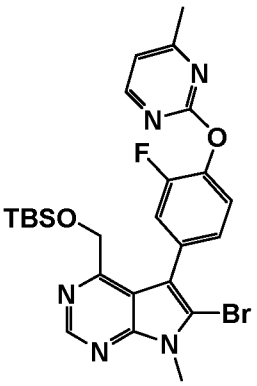
mmol), y la solución fue agitada durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 20 g; eluyendo con heptanos/acetato de etilo; relación = 1: 1). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (330 mg, 56%) como un sólido amarillo amorfo.

4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



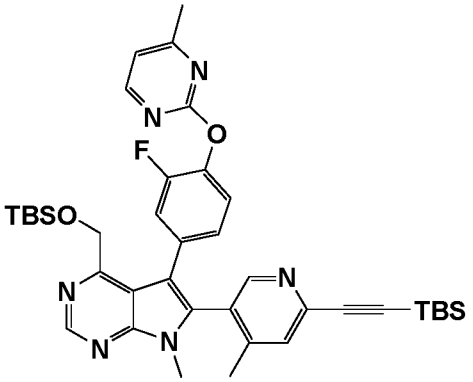
Paso 6: Un vial de reacción resellable se cargó con 5-bromo-4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (750 mg, 2,10 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (832 mg, 2,52 mmol), K_3PO_4 (1,33 g, 6,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (307 mg, 0,42 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (20 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 90 °C . La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con PE: EA; relación = 1: 1). La concentración al vacío dio como resultado 2-[4-(4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]-4-metilpirimidina (760 mg, 75%) como un sólido amarillo amorfo.

6-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



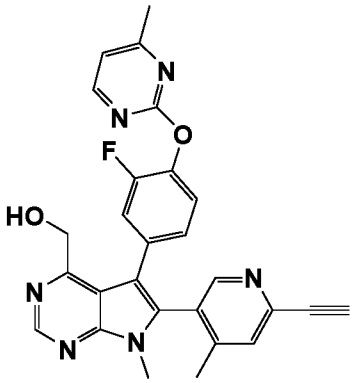
Paso 7: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-[4-(4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]-4-metilpirimidina (700 mg, 1,45 mmol), dimetil formamida (20 ml) y una barra de agitación. Se agregó DBDMH (331 mg, 1,16 mmol), y la solución fue agitada durante 2h a 0°C . Luego la reacción fue enfriada con Na_2SO_3 acuoso. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (100 ml) tres veces. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (eluyendo con DCM : MeOH; relación = 20:1). La concentración al vacío dio como resultado 2-[4-(6-bromo-4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]-4-metilpirimidina (400 mg, 49%) como un sólido negro amorfo.

6-(6-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)-4-metilpiridin-3-il)-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



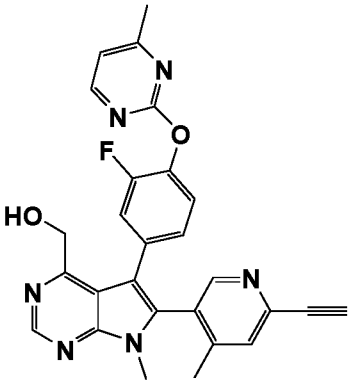
Paso 8: Un vial de reacción resellable se cargó con 2-[4-(6-bromo-4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]-4-metilpirimidina (350 mg, 0,63 mmol), 2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (893 mg, 2,50 mmol), Na_2CO_3 (198 mg, 1,87 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (144 mg, 0,1253 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano/H_2O (20 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 2-[4-(6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]-4-metilpirimidina (140 mg, 31%) como un aceite amarillo.

(6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol



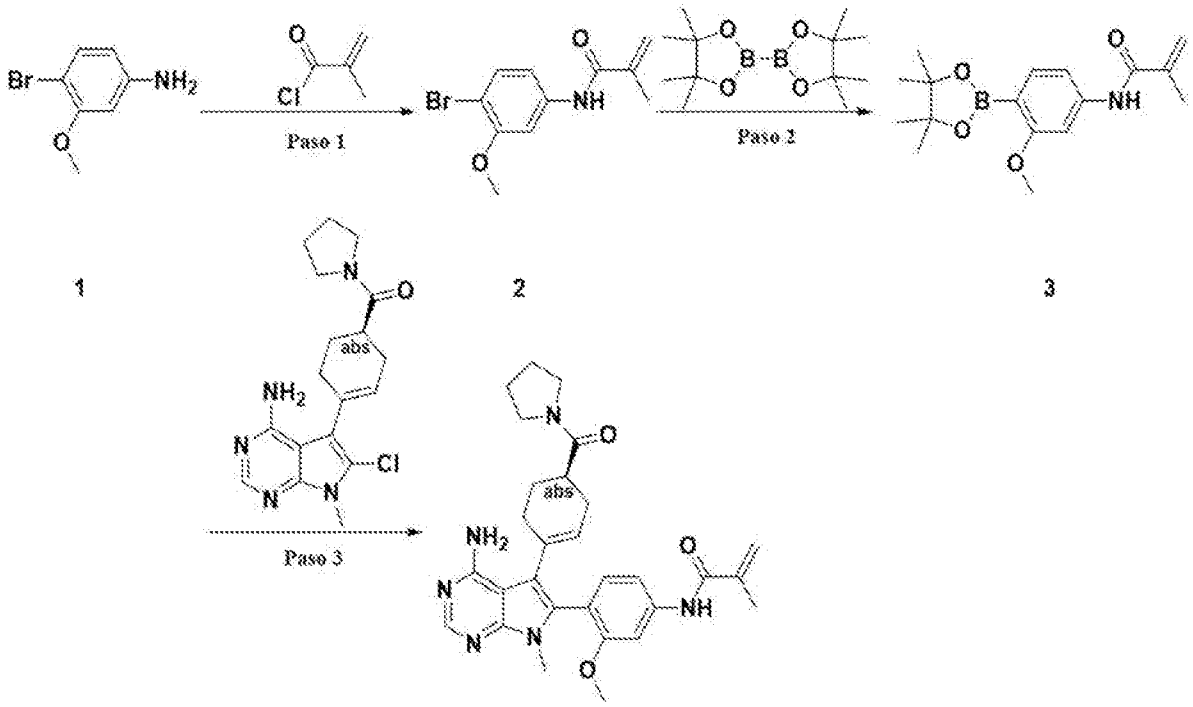
Paso 9: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-[4-(6-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]-4-metilpiridin-3-il}-4-{[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]metil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]-4-metilpirimidina (130 mg, 0,18 mmol), THF (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (0,45ml, 0,45 mmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm.5um ; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%NH3·H_2O), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 50 B en 8 min; 254/220 nm; RT1: 7,28). La liofilización dio como resultado [6-(6-etinil-4-metilpiridin-3-il)-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]metanol (39,4 mg, 46%) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 45. Compuesto a modo de ejemplo

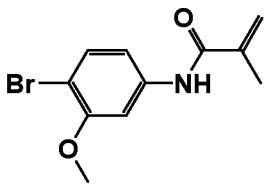
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(6-(6-etinil-4-metil piridin-3-il)-5-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,59 – 4,42 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).	481,25

Ejemplo 47

Esquema 44



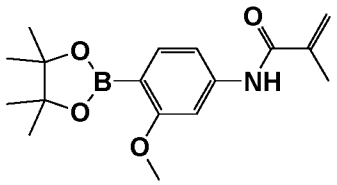
N-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enamida



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-bromo-3-metoxianilina (2,9 g, 14,3 mmol), diclorometano (30 ml), TEA (4,33 g, 42,9 mmol) y una barra de agitación. Se agregó 2-metilprop-2-enoil cloruro (1,64 g, 15,7 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado N-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enamida (3,1g, 80,3 %) como un

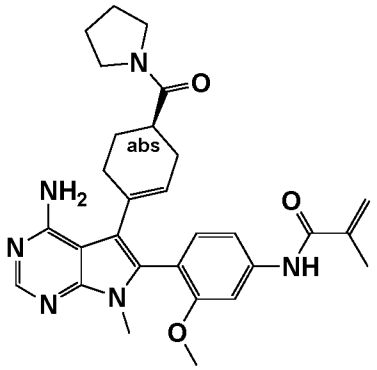
sólido amarillo.

N-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metilprop-2-enamida



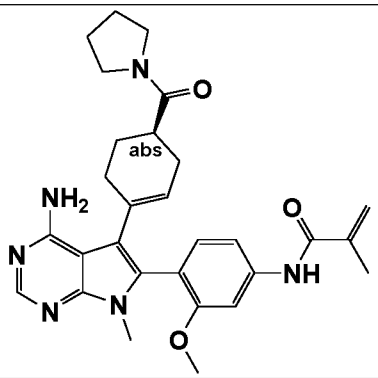
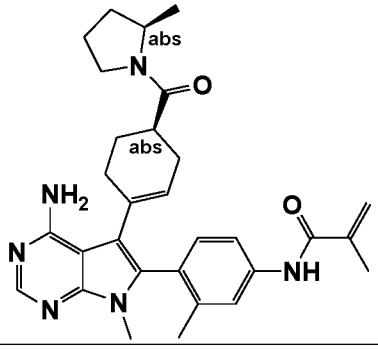
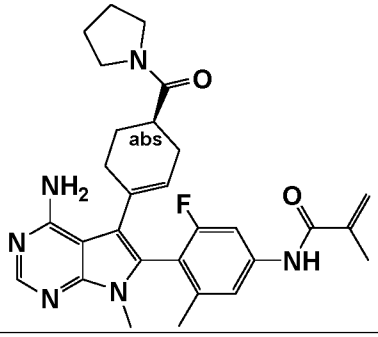
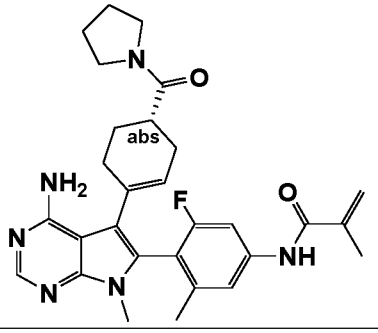
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enamida (2,8 g, 10,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,23 g, 20,6 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (753 mg, 1,03 mmol), AcOK (3,02 g, 30,9 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano (30 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado N-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metilprop-2-enamida (2,2g, 67,4 %) como un sólido amarillo.

N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enamida



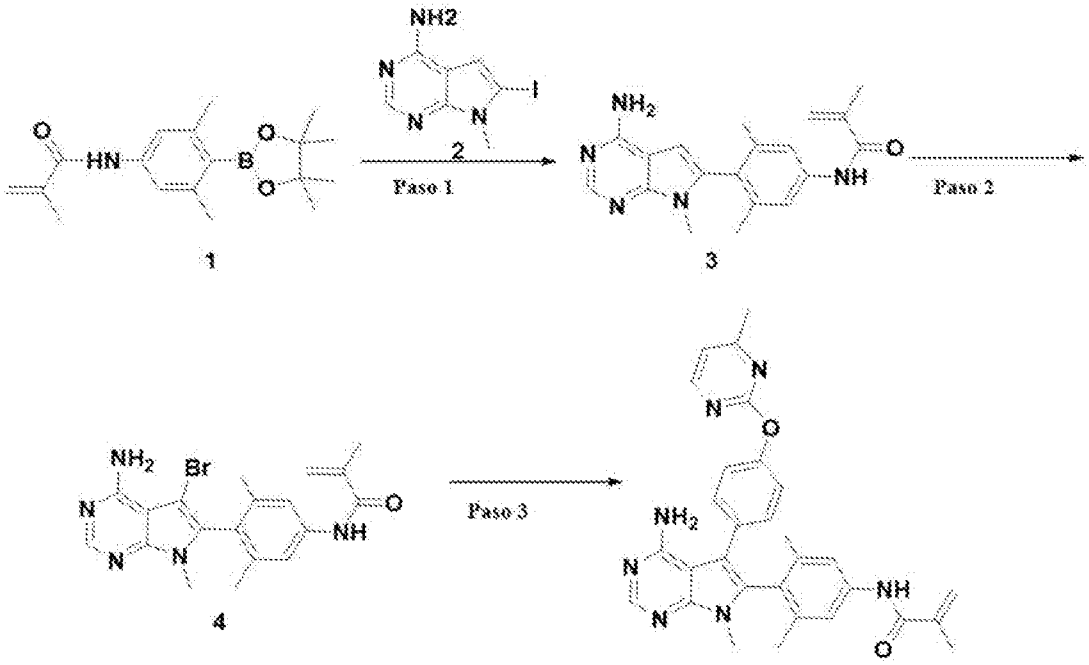
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con N-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metilprop-2-enamida (200 mg, 630 µmol), 6-cloro-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (181 mg, 504 µmol), XPhos Pd G3 (53,3 mg, 63,0 µmol), XPhos (29,9 mg, 63,0 µmol), K_3PO_4 (398 mg, 1,88 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (6 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm.5um ; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%NH3·H_2O), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 25 B a 50 B en 8 min; 254/220 nm; RT1: 7,2). La liofilización dio como resultado N-(4-{4-amino-7-metil-5-[(4R)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enamida (70,0 mg, 27%) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 46. Compuestos a modo de ejemplo

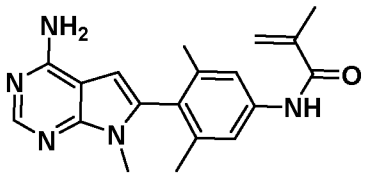
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metoxifenil) metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 8,0, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,85 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 22,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 3,46 (ddt, *J* = 18,3, 11,7, 6,1 Hz, 2H), 3,39 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,84 -2,64 (m, 1H), 2,42 -2,02 (m, 3H), 1,98 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,94-1,80（m,3H）,1,78-1,68 (m, 3H), 1,64-1,36 (m, 1H).	515,30
N-(4-(4-amino-7-metil -5-((R)-4-((R)-2-metil pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-metil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,67 (ddt, *J* = 17,5, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,10 - 3,93 (m, 1H), 3,46 (td, *J* = 6,9, 2,5 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 1,97 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (dddt, *J* = 10,3, 7,0, 5,3, 3,1 Hz, 3H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,67 - 1,41 (m, 3H), 1,15 - 1,00 (m, 3H).	513,35
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoro-5-metil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 11,8, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,68 -6,57 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H),2,85-2,78(m,2H) 2,19 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 5H), 1,86 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,76 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H).	517,30
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3-fluoro-5-metil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,04 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 5H), 1,85 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,76 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,61 (s, 2H).	517,45

Ejemplo 48

Esquema 45

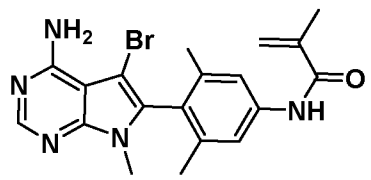


N-(4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetilfenil)metacrilamida



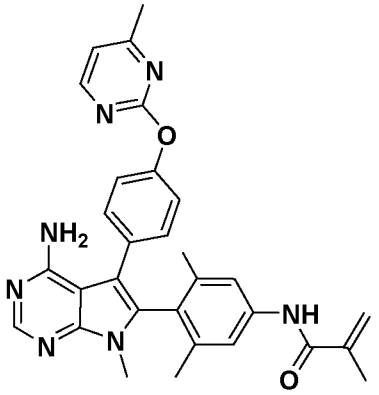
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con N-[3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metilprop-2-enamida (300 mg, 951 µmol), 6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (260 mg, 951 µmol), Pd(AdnBuP)-G2 (63,4 mg, 95,1 µmol), P(AdnBu)HBF4 (34,1 mg, 95,1 µmol), K_3PO_4 (604 mg, 2,85 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano/H_2O (10: 1, 10 ml), y la mezcla fue agitada durante 12 h a 70 °C. La mezcla fue diluida con agua, la fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (diclorometano / metanol; 15: 1). La concentración al vacío dio como resultado N-(4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,5-dimetilfenil)-2-metilprop-2-enamida (180 mg, 59%) como un sólido amarillo.

N-(4-(4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetilfenil)metacrilamida



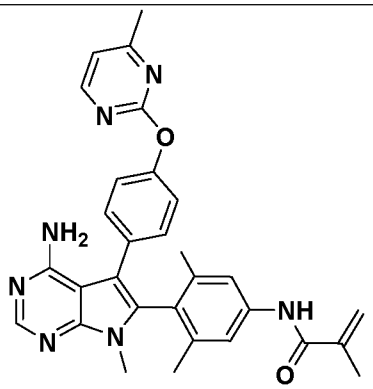
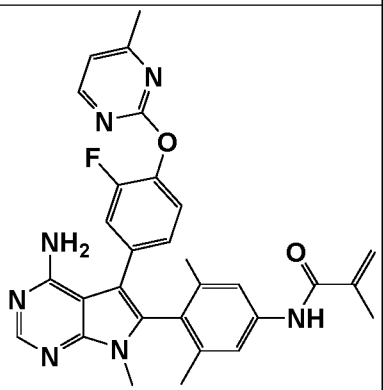
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-(4-{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,5-dimetilfenil)-2-metilprop-2-enamida (180 mg, 536 µmol), dimetilformamida (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó NBS (95,4 mg, 536 µmol), y la solución fue agitada durante 0,5h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada con NaHSO3 acuoso, y extraída con DCM (3*20ml). La fase orgánica fue combinada y concentrada. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (DCM/MeOH= 15: 1) lo cual dio como resultado N-(4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,5-dimetilfenil)-2-metilprop-2-enamida (160 mg, 72%) como un sólido marrón.

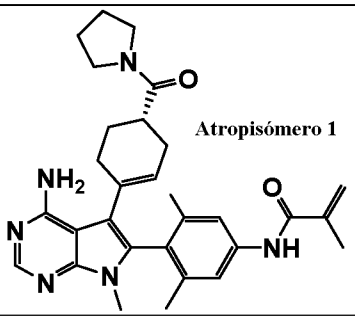
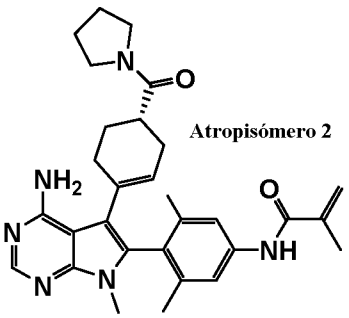
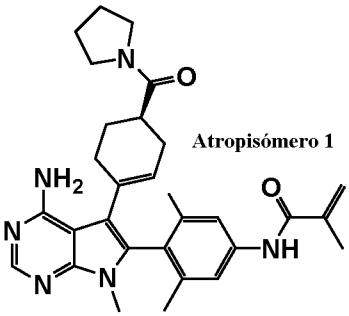
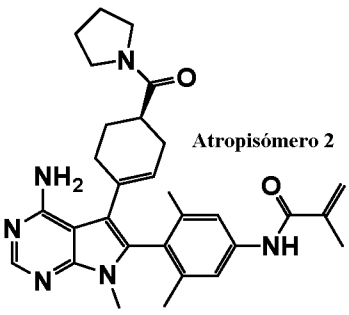
N-(4-(4-amino-7-metil-5-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetilfenil)metacrilamida



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con N-(4-{4-amino-5-bromo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-3,5-dimetilfenil)-2-metilprop-2-enamida (150 mg, 362 µmol), 4-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] pirimidina (113 mg, 362 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (26,4 mg, 36,2 µmol), K_3PO_4 (228 mg, 1,08 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (8 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: sin definir, Fase Móvil B: sin definir; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 45 B a 70 B en 8 min; 220 nm; RT1: 7,23). La liofilización dio como resultado N-[4-(4-amino-7-metil-5-{4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetilfenil]-2-metilprop-2-enamida (18,2 mg, 10%) como un sólido blanco amorfo.

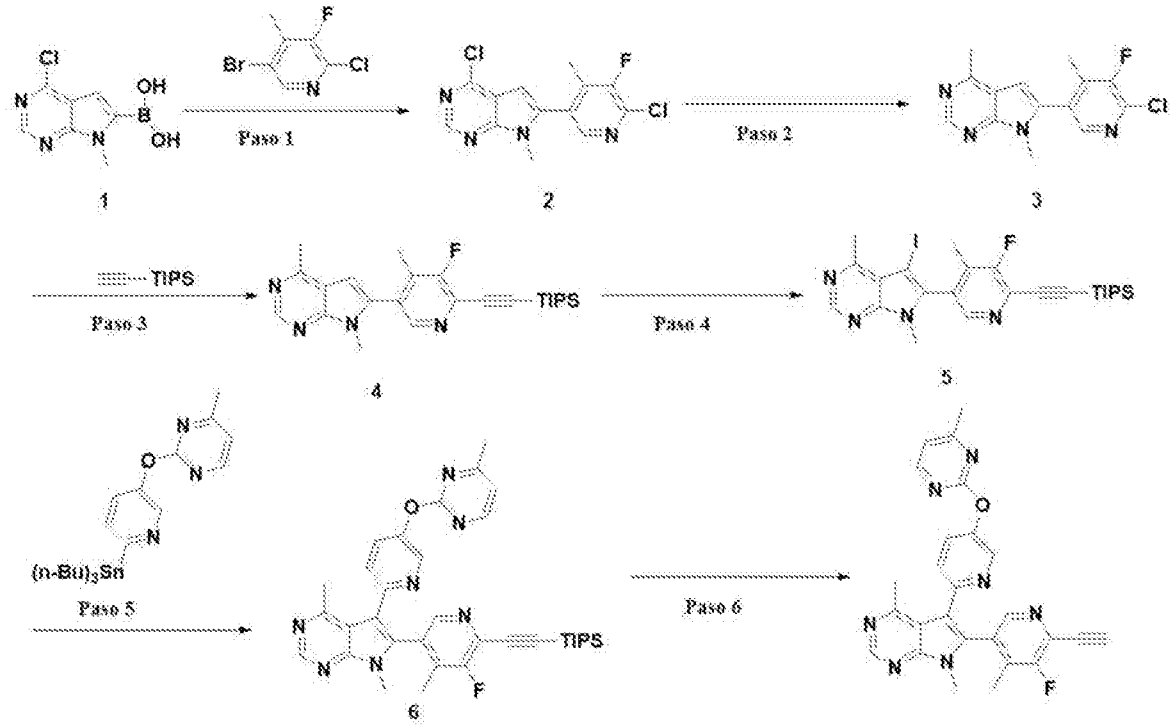
Tabla 47. Compuestos a modo de ejemplo

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,28 – 7,10 (m, 5H), 5,80 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (m, 9H).	520,40
N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,09 (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 6,94 (m, 4H), 6,02 - 5,62 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,34 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,78 (d, J = 1,2 Hz, 3H).	538,30

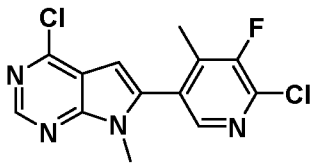
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 18,2, 10,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,84 – 5,74 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,37 – 2,14 (m, 3H), 2,10 – 1,99 (m, 9H), 1,99 – 1,91 (m, 5H), 1,88 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 1,79 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H).	513,40
(S)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 23,7 Hz, 1H), 5,53 – 5,49 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (dt, *J* = 24,2, 8,0 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 26,8 Hz, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 8H), 1,96 (d, *J* = 10,0 Hz, 5H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,78 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H).	513,40
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,78 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,51 (dt, *J* = 6,3, 1,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,05 – 2,00 (m, 5H), 1,98 – 1,95 (m, 3H), 1,89 (q, *J* = 7,3, 6,8 Hz, 4H), 1,78 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,28 – 1,15 (m, 1H).	513,35
(R)-N-(4-(4-amino-7-metil -5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohex-1-en-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-3,5-dimetil fenil)metacrilamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 – 3,38 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,67 (d, *J* = 1,9 Hz,1H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,02 (s, 5H), 2,01 – 1,97 (m, 3H), 1,95 (s, 5H), 1,89 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 1,79 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,24 (s, 2H).	513,35

Ejemplo 49

Esquema 46

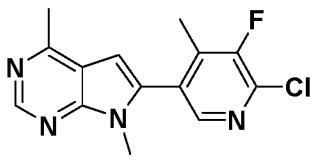


4-cloro-6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



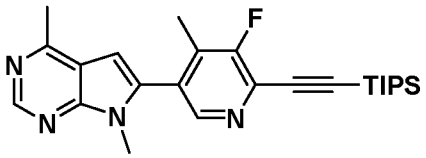
Paso 1: Se cargo un vial de reacción resellable con ácido (4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)borónico (2 g, 9,48 mmol), 5-bromo-2-cloro-3-fluoro-4-metil piridina (2,3 g, 10,4 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (617 mg, 0,948 µmol), K_3PO_4 (6 g, 28,44 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano : agua = 5:1 (40 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 70 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío, evaporada al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE/EA (30: 1 ~ 1:1) en 4-cloro-6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,3 g, 44%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



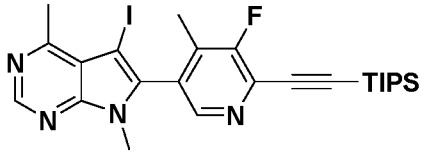
Paso 2: Se cargó un vial de reacción resellable con 4-cloro-6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,28 g, 4,13 mmol), Pd(PPh_3)$_4$ (478 mg, 0,413 mmol), DMF (20 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó Zn(CH_3)$_2$ (2 M, 1,4 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE/EA (30: 1 ~ 1:2) en 6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (420 mg, 68%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



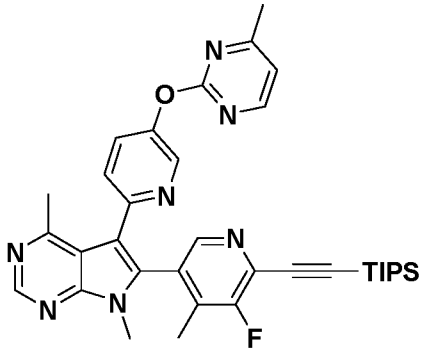
Paso 3: Se cargó un vial de reacción resellable con 6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,28 g, 4,13 mmol), Pd(PPh3)2Cl2 (580 mg, 0,826 mmol), CuI (313 mg, 1,65 mmol), etiniltriisopropilsilano (526 mg, 2,89 mmol), TEA (1,25 g, 12,39 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF (20 ml), y la solución fue agitada durante 2h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. La mezcla resultante fue purificada por Columna C18. La concentración al vacío dio como resultado 6-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (720 mg, 40%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-5-yodo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



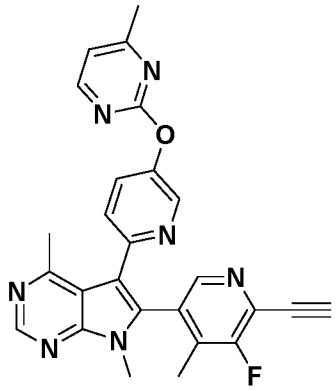
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (400 mg, 1,60 mmol), DCM (8 ml), se agregó TFA (547 mg, 4,8 mmol) y una barra de agitación. Se agregó NIS (396 mg, 1,76 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice. La concentración al vacío dio como resultado 46-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-5-yodo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (760 mg, 85%) como un sólido amarillo amorfo.

6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-4,7-dimetil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



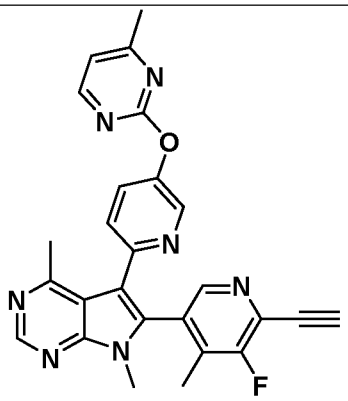
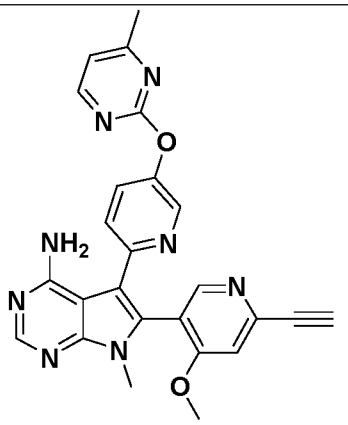
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-5-yodo-4,7-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (740 mg, 1,32 mmol), 4-metil-2-((6-(tributilestannil)piridin-3-il)oxi)pirimidina (1,26 g, 2,64 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (153 mg, 0,132 mmol), CuI (50 mg, 0,264 umol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF (15 ml), y la solución fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep. La concentración al vacío dio como resultado 6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-4,7-dimetil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (540 mg, 66%) como un sólido amarillo amorfo.

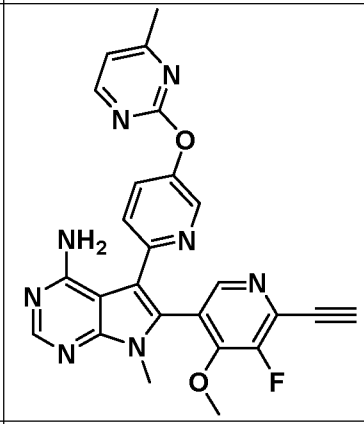
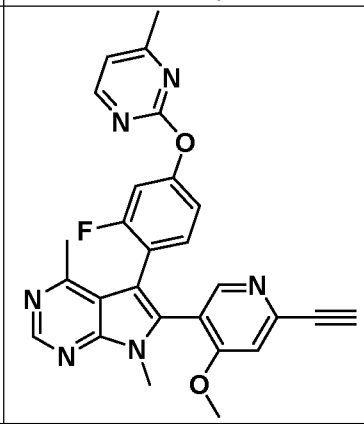
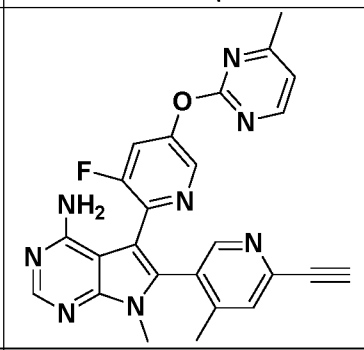
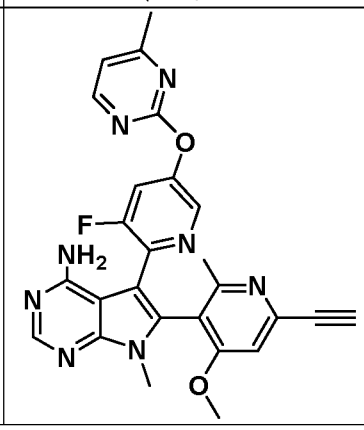
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

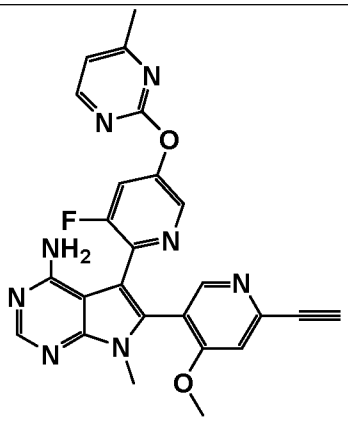
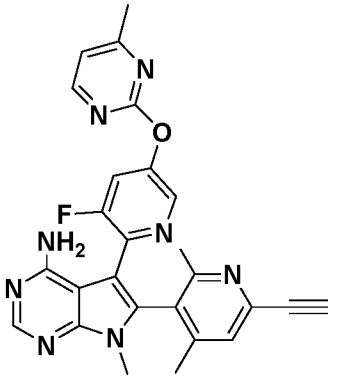
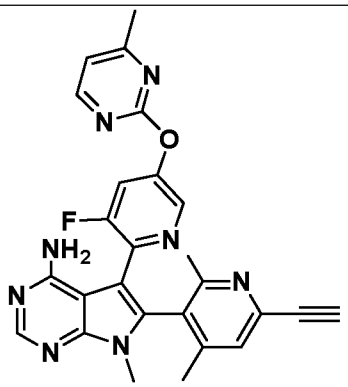
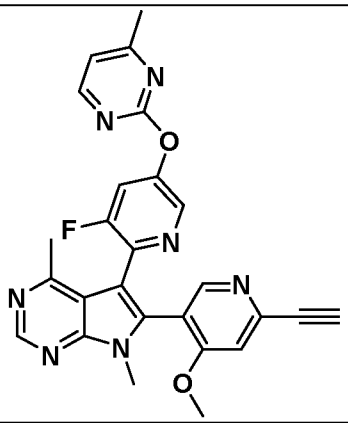


Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(5-fluoro-4-metil-6-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-il)-4,7-dimetil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (520 mg, 0,84 mmol), THF (8 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (1 ml, 1 mmol), y la solución fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC-prep (Columna: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30*150mm, 5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3+0,1%$NH3·H_2O$), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 45 B en 8 min; 254/220 nm; RT1: 7,77). La liofilización dio como resultado 6-(6-etinil-5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-4,7-dimetil-5-(5-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (213,2 mg, 55%) como un sólido blanco amorfo.

Tabla 48. Compuestos a modo de ejemplo

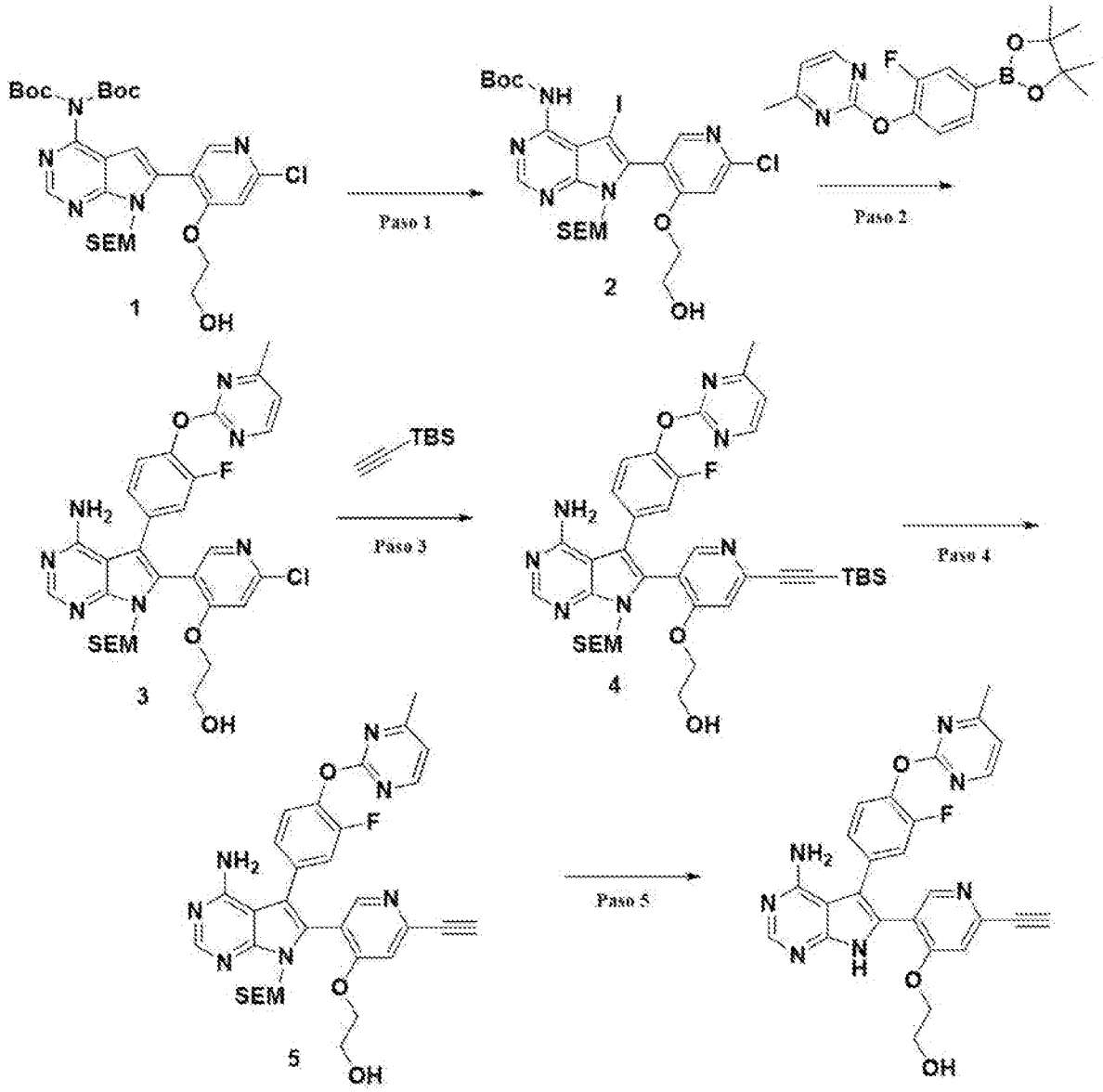
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metil piridin-3-il)-4,7-dimetil -5-(5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,98 (d, J = 2,1 Hz, 3H).	446,15
6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil -5-(5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	465,20

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)-7-metil -5-(5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	483,15
6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 97,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 – 6,95 (m, 3H), 4,47 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,64 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	481,15
6-(6-etinil-4-metil piridin-3-il)-5-(3-fluoro-5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,56 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).	467,30
6-(6-etinil-4-metoxi-2-metil piridin-3-il)-5-(3-fluoro-5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,24 (s, 1H).	497,20

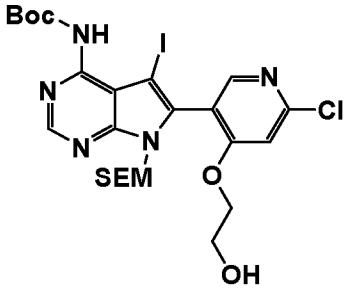
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-5-(3-fluoro-5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	483,20
6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-5-(3-fluoro-5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina **Atropisómero 1**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	491,20
6-(6-etinil-2.4-dimetil piridin-3-il)-5-(3-fluoro-5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-7-metil -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina **Atropisómero 2**		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).	481,20
6-(6-etinil-4-metoxipiridin-3-il)-5-(3-fluoro-5-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4,7-dimetil -7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 10,3, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,42 (d, J = 11,5 Hz, 6H).	482,10

Ejemplo 50

Esquema 47



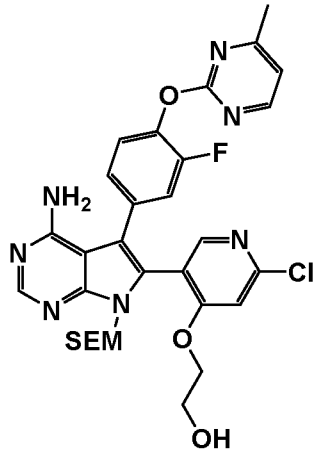
***terc*-butil (6-(6-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)carbamato**



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{6-[6-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}carbamato (3 g, 4,71 mmol), TFA (2,27 g, 23,5 mmol), diclorometano (40 ml) y una barra de agitación. Se agregó NIS (1,27 g, 5,65 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (40 ml), y la fase acuosa

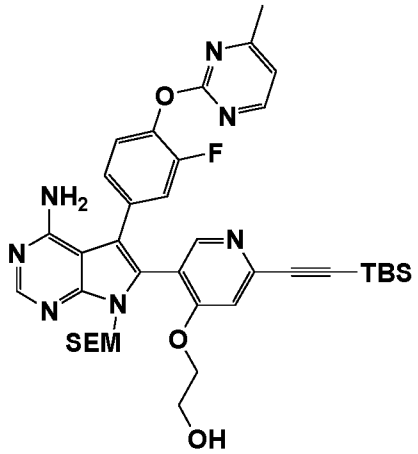
fue extraída con diclorometano (60 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por flash (acetonitrilo/agua), la concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil (6-(6-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)carbamato (600 mg) y *terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{6-[6-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}carbamato (3,00 g, 83%) como un sólido amarillo amorfo.

2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)oxi)etan-1-ol



Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con *terc*-butil N-{6-[6-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}carbamato (500 mg, 755 µmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (299 mg, 906 µmol), K_3PO_4 (479 mg, 2,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (55,2 mg, 75,5 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (10 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g; eluyendo con diclorometano / metanol; relación = 15:1). La concentración al vacío dio como resultado 2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)oxi)etan-1-ol (320 mg, 66%) como un sólido amarillo amorfo.

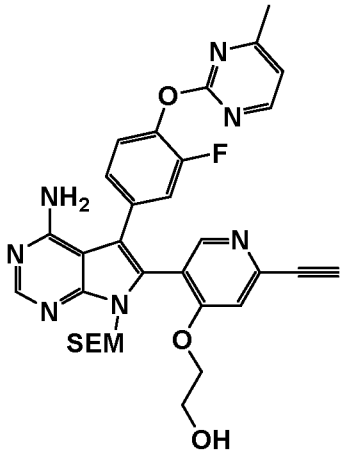
2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)piridin-4-il)oxi)etan-1-ol



Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con 2-{[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il]oxi}etan-1-ol (280 mg, 438 µmol), *terc*-butil(etinil)dimetil silano (122 mg, 876 µmol), CuI (33,2 mg, 175 µmol), TEA (132 mg, 1,31 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (64,1 mg, 87,6 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DMF (5 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución

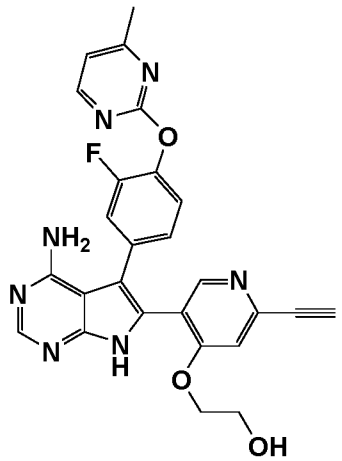
salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por flash (acetonitrilo/agua). La concentración al vacío dio como resultado 2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-((*terc*-butildimetilsilil)etinil)piridin-4-il)oxi)etan-1-ol (110 mg, 34%) como un sólido blanquecino amorfo.

2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)oxi)etan-1-ol



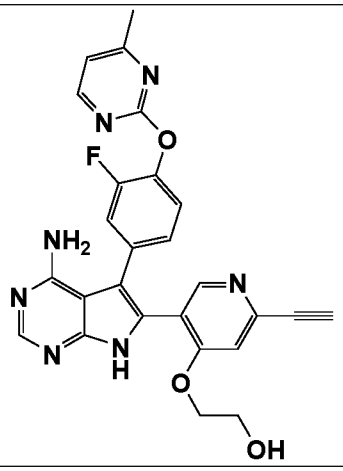
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-{[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-[2-(*terc*-butildimetilsilil)etinil]piridin-4-il]oxi}etan-1-ol (100 mg, 134 µmol), THF (5 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (35,0 mg, 134 µmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g; eluyendo con diclorometano/metanol; relación = 10: 1). La concentración al vacío dio como resultado 2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)oxi)etan-1-ol (80,0 mg, 95%) como un sólido marrón amorfo.

2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)oxi)etan-1-ol



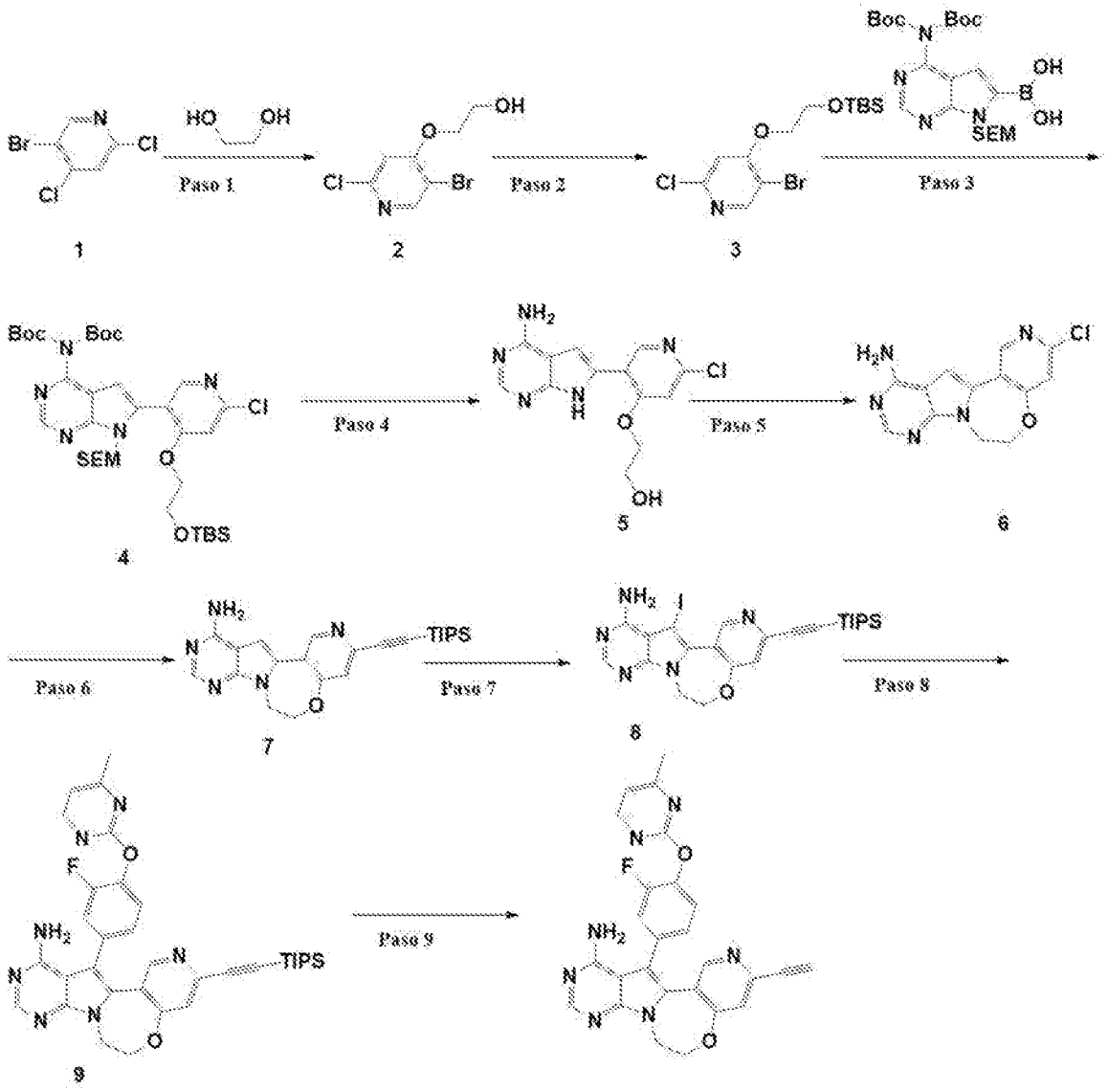
Paso 5: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-{[5-(4-amino-5-{3-fluoro-4-[(4-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il]oxi}etan-1-ol (70mg, 111 µmol) y una barra de agitación. Se agregó CH_3SO_3H/MeOH (1: 2, 2 ml), y la solución fue agitada durante 1 h a 70 °C, y luego se ajustó el pH de la solución a 7 con TEA. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 5 g; eluyendo con diclorometano/ metanol; relación = 10:1), concentrado al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 15 B a 48 B en 7 min; 254/220 nm; RT1: 6,48). La liofilización dio como resultado 2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)oxi)etan-1-ol (9,20 mg, 17%) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 49. Compuesto a modo de ejemplo

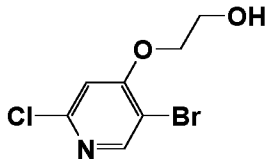
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
2-((5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-etinilpiridin-4-il)oxi)etan-1-ol		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,87 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,01 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,56 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).	498,30

Ejemplo 51

Esquema 48

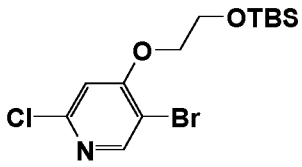


2-((5-bromo-2-cloropiridin-4-il)oxi)etan-1-ol



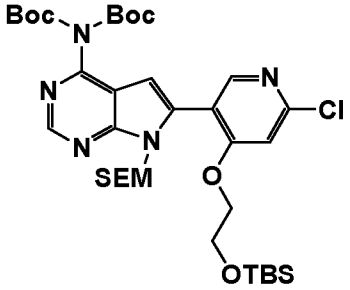
Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con etano-1,2-diol (81,9 g, 1,32 mol), DMSO(800 ml) y una barra de agitación. Se agregó NaH (7,58 g, 316 mmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó 5-bromo-2,4-dichloropiridina (60g, 264 mmol), y la solución fue agitada durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (500 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 500 g; eluyendo con DCM/EA; relación = 1: 1). La concentración al vacío dio como resultado 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)oxi]etan-1-ol (55,0 g, 82%) como un aceite amarillo.

5-bromo-4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridina



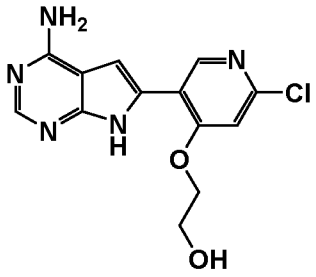
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-[(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)oxi]etan-1-ol (55 g, 217 mmol), Imidazol (73,5 g, 1,08 mol), DMF (1000 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBSCl (65,4 g, 434 mmol), y la solución fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (1000 ml), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 600 g; eluyendo con PE/EA; relación = 40:1). La concentración al vacío dio como resultado 5-bromo-4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridina (82,4 g, 100 %) como un sólido blanquecino cristalino.

***terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-[6-(4-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi}-6-cloropiridin-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]carbamato**



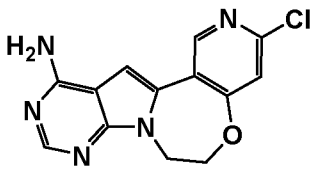
Paso 3: Un vial de reacción resellable se cargó con ácido 5-bromo-4-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi}-2-cloropiridina (28 g, 76,3 mmol), (4-{bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il) borónico (77,2 g, 152 mmol), CsF (34,6 g, 228 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (4,97 g, 7,63 mmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano/H_2O (600 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (400 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (500 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por flash (acetonitrilo/agua). La concentración al vacío dio como resultado *terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-[6-(4-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi}-6-cloropiridin-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]carbamato (30,0 g, 52%) como un sólido amarillo amorfo.

2-((5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)oxi)etan-1-ol



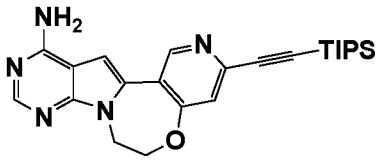
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con *terc*-butil N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-[6-(4-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etoxi}-6-cloropiridin-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]carbamato (29 g, 38,6 mmol) y una barra de agitación. Se agregó HCl(12M)/MeOH (1: 1, 600 ml), y la solución fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente, y luego se ajustó el pH de la solución a 8 con TEA a 0°C, luego fue concentrada al vacío. Los sólidos precipitados fueron recolectados por filtración y lavados con ACN (300 ml) tres veces, secados al vacío, lo cual dio como resultado 2-((5-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-2-cloropiridin-4-il)oxi)etan-1-ol (8,00 g, 67%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-cloro-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina



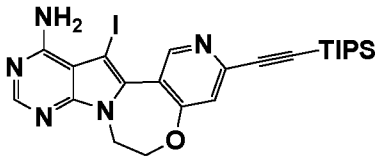
Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con 2-[(5-{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-2-cloropiridin-4-il)oxi]etan-1-ol (7,9 g, 25,8 mmol), DIAD (10,4 g, 51,6 mmol), THF (80 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó PPh3 (13,5 g, 51,6 mmol) en THF(40 ml), y la mezcla fue agitada durante 3 h a 30 °C. El solvente fue removido al vacío. El residuo fue lavado con DCM (200 ml), secado al vacío, lo cual dio como resultado 3-cloro-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (5,00 g, 67%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina



Paso 6: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-cloro-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (4,9 g, 17,0 mmol), DMF (150 ml),TEA (5,15 g, 50,9 mmol), CuI (1,29 g, 6,80 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2,77 g, 3,40 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Luego se agregó etiniltris(propan-2-il)silano (6,20 g, 34,0 mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (400 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 100 g; eluyendo con diclorometano/metanol; relación = 20:1). La concentración al vacío dio como resultado 3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (4,5 g, 61,0 %) como un sólido marrón amorfo.

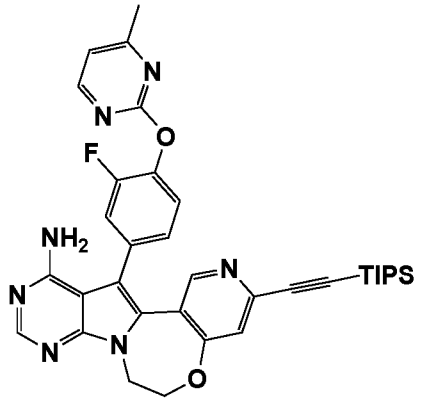
13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina



Paso 7: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-

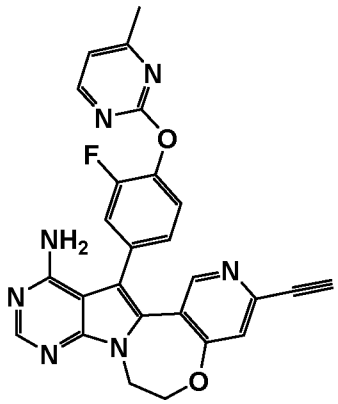
f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (4,4 g, 10,1 mmol), TFA (3,45 g, 30,3 mmol), y una barra de agitación. Se agregó diclorometano (100 ml), y luego se agregó NIS (3,39 g, 15,1 mmol) a 0 °C. y la solución fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción fue enfriada con NaHSO3 acuoso, luego se ajustó el pH a 6-7 con bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml), los sólidos precipitados fueron recolectados por filtración y lavados con ACN (300 ml). El secado al vacío dio como resultado 13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (5,50 g, 97%) como un sólido blanquecino amorfo.

13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina



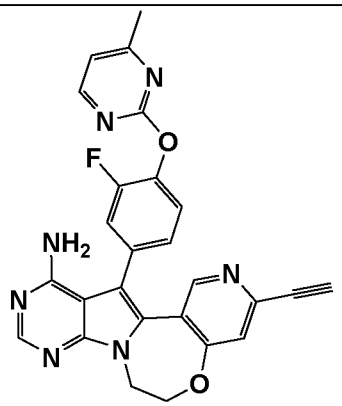
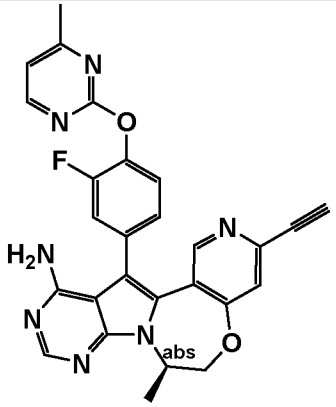
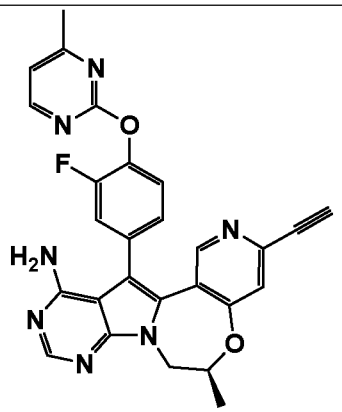
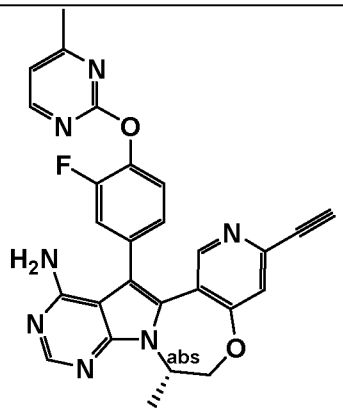
Paso 8: Un vial de reacción resellable se cargó con 13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (5,4 g, 9,65 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (4,75 g, 14,4 mmol), K_3PO_4 (6,13 g, 28,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (787 mg, 965 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O(100 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (80 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (100 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 100 g; eluyendo con diclorometano/metanol; relación = 20:1). La concentración al vacío dio como resultado 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (4,70 g, 76%) como un sólido marrón amorfo.

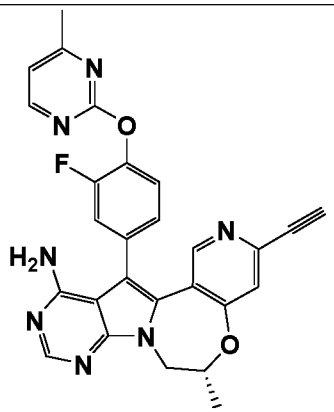
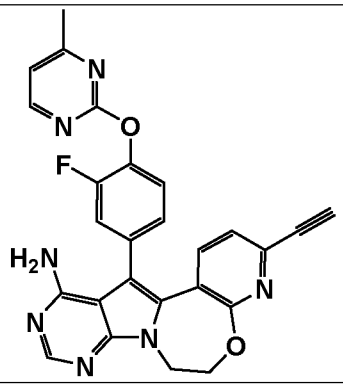
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina



Paso 9: Un matraz de fondo redondo se cargó con 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (4,6 g, 7,23 mmol), tetrahidrofurano (60 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF (1,89 g, 7,23 mmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 100 g; eluyendo con diclorometano/metanol; relación = 20:1). Se concentró al vacío, y luego el residuo fue lavado con agua (50 ml) y ACN (100 ml), lo cual dio como resultado 3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina (3,00 g, 86%) como un sólido amarillo claro amorfo.

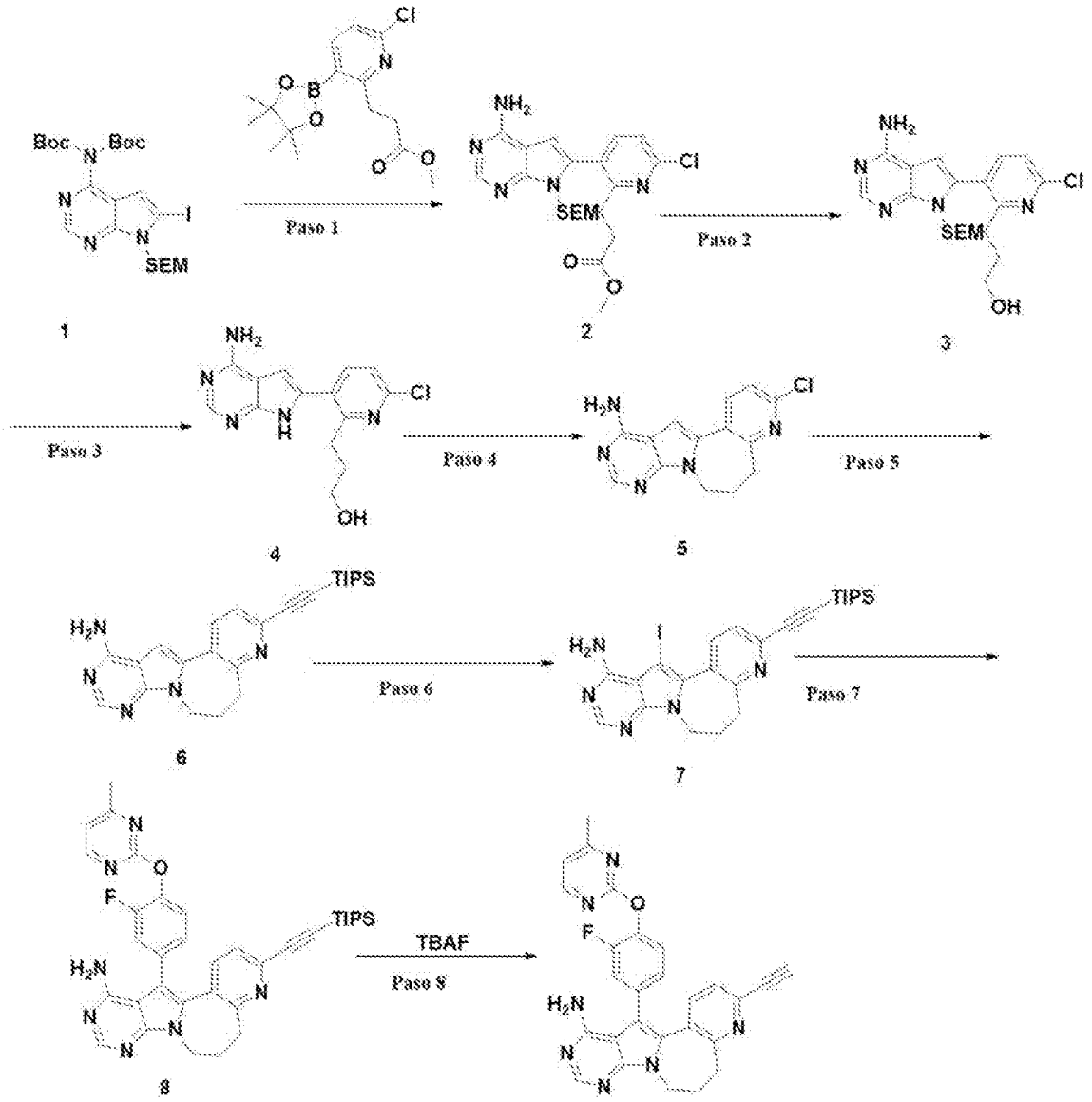
Tabla 50. Compuestos a modo de ejemplo

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,67 (s, 4H), 4,39 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).	480,15
(R)-3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil -6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 -7,17 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,62 -5,37 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).	494,20
(S)-3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-metil -6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 4,94 (td, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 15,3, 6,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	494,20
(S)-3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-metil -6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 28,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,54 - 5,39 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).	494,15

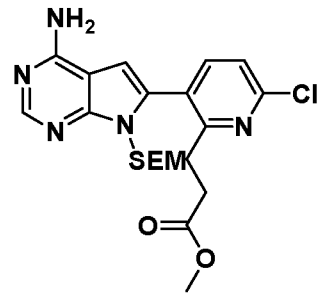
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(R)-3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-6-metil -6,7-dihidropirido[3,4-f]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,17 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 4,94 (td, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 15,3, 2,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 15,3, 6,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).	494,20
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidropirido[3.2-f]pirimido[5'.4': 4.5]pirrolo[1.2-d][1.4]oxazepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 3H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,64 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).	480,20

Ejemplo 52

Esquema 49



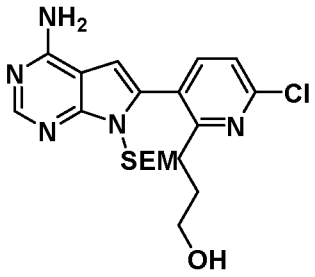
metil 3-(3-(4-amino-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il)propanoato



Paso 1: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (23,8 g, 61,0 mmol), metil 3-[6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanoato (21,8 g, 67,1 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (3,97 g, 6,10 mmol), CsF (27,8 g, 183 mmol) y una barra de agitación. Se agregó dioxano/H_2O (500 ml), y la solución fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (500 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (800 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con

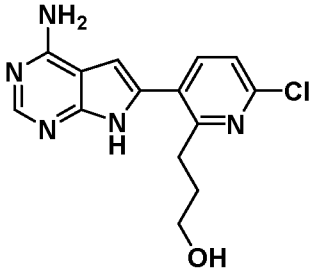
solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (MeCN/H_2O=0%~50%; 30 min). La concentración al vacío dio como resultado metil 3-[3-(4-amino-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il]propanoato (13 g, 46%) como un sólido amarillo amorfo.

3-(3-(4-amino-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il)propan-1-ol



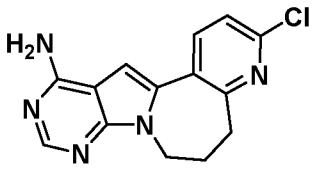
Paso 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 3-[3-(4-amino-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il]propanoato (13,0 g, 28,1 mmol), se agregó tetrahidrofurano (200 ml). A -30 °C se agregó $LiAlH_4$ (1,28 g, 33,7 mmol) y la solución fue agitada durante 2 h a -30 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua (2,44 ml), y la mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite, la almohadilla fue lavada con DCM, y el filtrado fue concentrado al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol; 40:1). La concentración al vacío dio como resultado 3-[3-(4-amino-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il]propan-1-ol (6,30 g, 52%) como un sólido amarillo amorfo.

3-(3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il)propan-1-ol



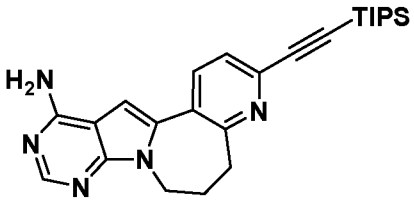
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-[3-(4-amino-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-6-cloropiridin-2-il]propan-1-ol (5,00 g, 11,5 mmol) y una barra de agitación. Se agregó HCl/MeOH (50 ml), y la solución fue agitada durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. Luego se diluyó con MeCN (20 ml), la mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite, la almohadilla fue lavada con MeCN, y la torta de filtración dio como resultado 3-(3-{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-6-cloropiridin-2-il)propan-1-ol (3,00 g, 90%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-cloro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



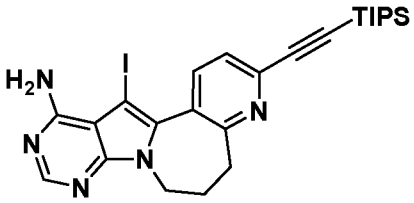
Paso 4: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-(3-{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-6-cloropiridin-2-il)propan-1-ol (3,50 g, 11,5 mmol), tetrahidrofurano (40 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregaron DIAD (3,47 g, 17,2 mmol) y PPh_3 (4,52 g, 17,2 mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (40 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (40 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol; 30:1). La concentración al vacío dio como resultado 3-cloro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (2,00 g, 61%) como un sólido amarillo amorfo.

3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



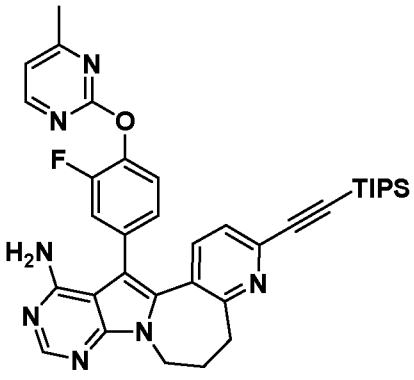
Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-cloro-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (1,98 g, 6,92 mmol), dimetil formamida (20 ml), CuI (524 mg, 2,76 mmol), TEA (2,09 g, 20,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (505 mg, 692 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó etiniltris(propan-2-il)silano (2,51 g, 13,8 mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol; 40/1). La concentración al vacío dio como resultado 3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (1,50 g, 50%) como un sólido amarillo amorfo.

13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



Paso 6: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (1,88 g, 4,35 mmol), dimetil formamida (2 ml), NIS (978 mg, 4,35 mmol) y una barra de agitación, y la solución fue agitada durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con Na_2SO_3 (acuoso) (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol; 40:1). La concentración al vacío dio como resultado 13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (1,50 g, 62%) como un sólido amarillo amorfo.

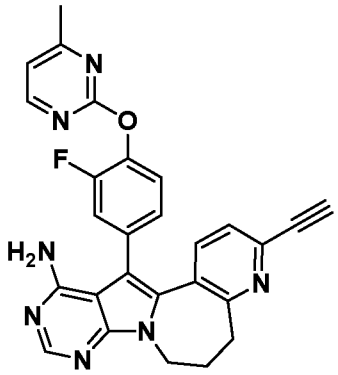
13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



Paso 7: Un vial de reacción resellable se cargó con 13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (1,48 g, 2,65 mmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (960 mg, 2,91 mmol), K_3PO_4 (1,68 g, 7,95 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (193 mg, 265 µmol), se agregó DME/H_2O (20 ml), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces, y la mezcla fue agitada durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol; 30:1). La concentración al vacío dio como resultado 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-

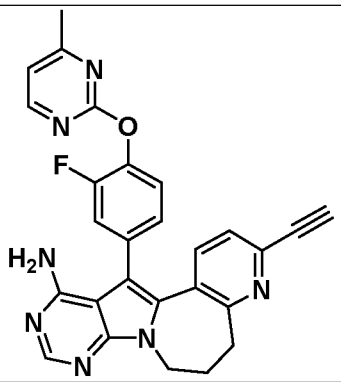
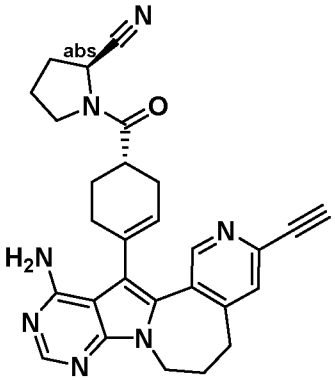
c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (1 g, 60%) como un sólido amarillo amorfo.

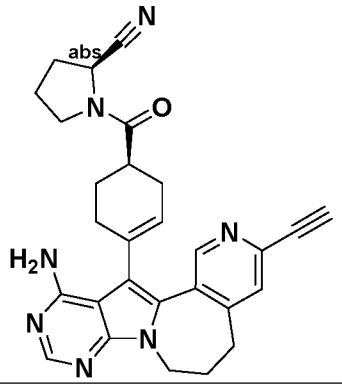
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



Paso 8: Un matraz de fondo redondo se cargó con 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (980 mg, 1,55 mmol), tetrahidrofurano (20 ml), TBAF (2,07 ml, 2,07 mmol), y una barra de agitación, y la solución fue agitada durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um; Fase Móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 25 B a 60 B en 7 min; 254/220 nm; RT1: 6,32). La liofilización dio como resultado 3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (250 mg, 34%) como un sólido blanquecino amorfo.

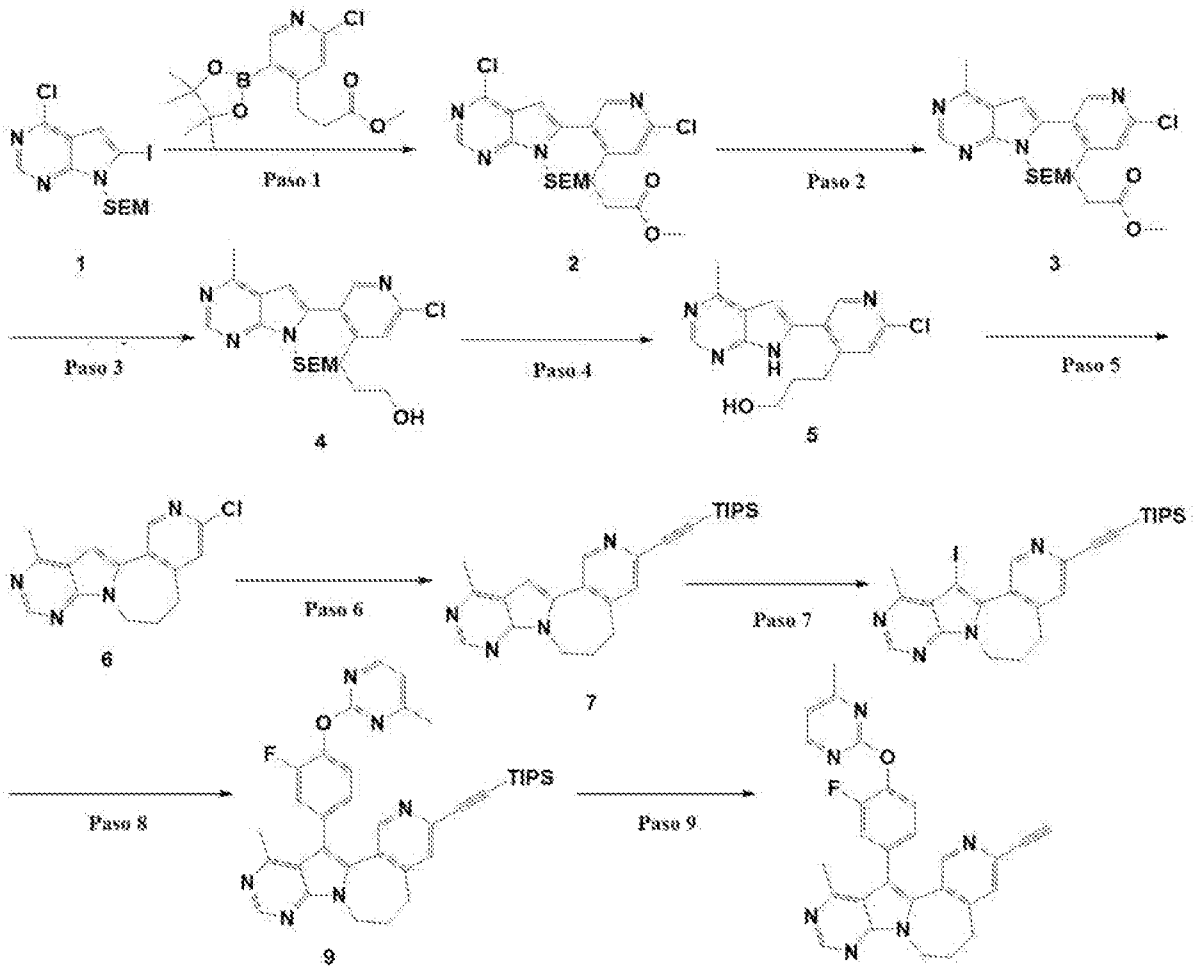
Tabla 51. Compuestos a modo de ejemplo

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,29 – 7,19 (m, 3H), 6,12 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (q, J = 6,8 Hz, 2H).	478,20
(S)-1-((S)-4-(12-amino-3-etinil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-13-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74 (dd, J = 7,4, 3,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,53 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,29 – 1,93 (m, 8H), 1,80 – 1,74 (m, 2H).	478,25

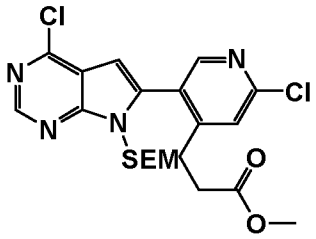
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
(S)-1-((R)-4-(12-amino-3-etinil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-13-il)ciclohex-3-eno-1-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 46,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,75 (dd, *J* = 7,9, 3,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,83 – 3,47 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,28 – 2,10 (m, 4H), 2,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).	478,25

Ejemplo 53

Esquema 50

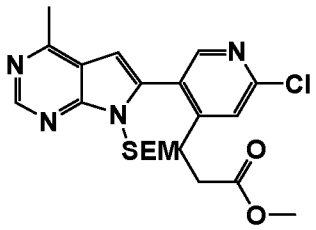


metil 3-[2-cloro-5-(4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propanoato



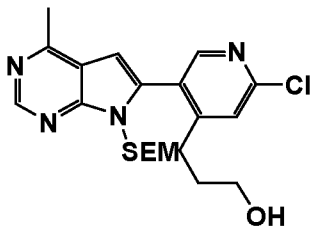
Paso 1: Un vial de reacción resellable se cargó con 4-cloro-6-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 12,2 mmol), {2-[6-cloro-4-(3-metoxi-3-oxopropil)piridin-3-il]-4.5.5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-4-il}metilio (4,73 g, 14,6 mmol), CsF (5,54 g, 36,5 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (795 mg, 1,22 mmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dioxano/H_2O(100 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 70 °C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O(400 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (200 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con PE/EA; 30/1). La concentración al vacío dio como resultado metil 3-[2-cloro-5-(4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propanoato (2,00 g, 34,0%) como un sólido negro amorfo.

metil 3-[2-cloro-5-(4-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propanoato



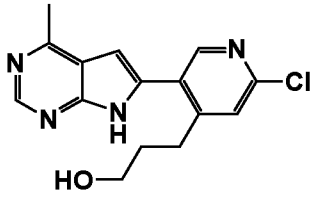
Paso 2: Un vial de reacción resellable se cargó con metil 3-[2-cloro-5-(4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propanoato (1,9 g, 3,94 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (455 mg, 394 µmol), dimetil formamida (25 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dimetil zinc (413 mg, 4,33 mmol), y la mezcla fue agitada durante 2h a 90°C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (100 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA(80 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con PE/EA; 10/1). La concentración al vacío dio como resultado metil 3-[2-cloro-5-(4-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propanoato (850 mg, 46,9%) como un sólido negro amorfo.

3-[2-cloro-5-(4-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propan-1-ol



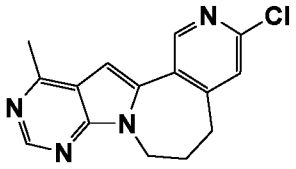
Paso 3: Un matraz de fondo redondo se cargó con metil 3-[2-cloro-5-(4-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propanoato (800 mg, 1,73 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una barra de agitación. Se agregó hidruro de litio y aluminio (98,2 mg, 2,59 mmol), y la solución fue agitada a -30 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con H_2O (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío lo cual dio como resultado 3-[2-cloro-5-(4-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propan-1-ol (570 mg, 76,1%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-(2-cloro-5-{4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}piridin-4-il)propan-1-ol



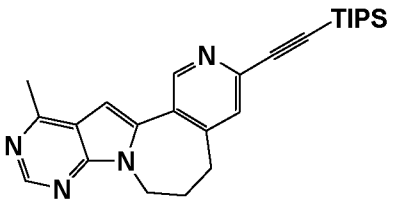
Paso 4: Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-[2-cloro-5-(4-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)piridin-4-il]propan-1-ol (550 mg, 1,27 mmol) y una barra de agitación. Se agregó MeOH/ HCl (10 ml), y la solución fue agitada durante 1h a 40°C. La solución fue concentrada al vacío. Luego se agregó MeOH (5 ml), etilendiamina (76,3 mg, 1,27 mmol), y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío lo cual dio como resultado 3-(2-cloro-5-{4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}piridin-4-il)propan-1-ol (360 mg, 93,7%) como un sólido blanquecino amorfo.

3-cloro-12-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina



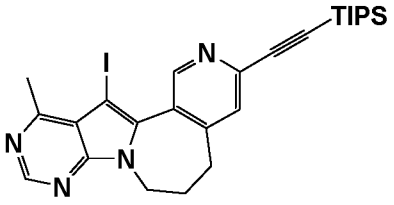
Paso 5: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-(2-cloro-5-{4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}piridin-4-il)propan-1-ol (340 mg, 1,12 mmol), PPh3 (510 mg, 1,68 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DIAD (655 mg, 1,68 mmol), y la mezcla fue agitada durante 1h a 40°C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (50 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 300 g; eluyendo con PE/EA; 1/1). La concentración al vacío dio como resultado 3-cloro-12-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (180 mg, 56,6%) como un sólido blanquecino amorfo.

12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina



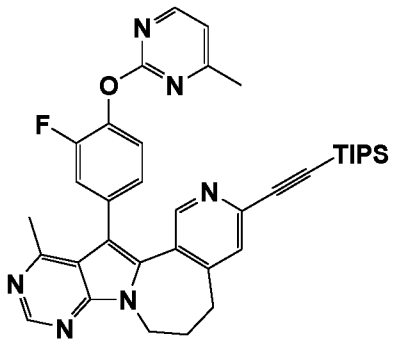
Paso 6: Un vial de reacción resellable se cargó con 3-cloro-12-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (160 mg, 561 µmol), TEA (169 mg, 1,68 mmol), CuI (42,5 mg, 224 µmol), Pd(pddf)Cl_2 (81,9 mg, 112 µmol), tris(propan-2-il)silano (88,8 mg, 561 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó dimetil formamida (10 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h a 70°C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (50 ml), y la fase acuosa fue extraída con EA(20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con hexanos/acetato de etilo; 15/1). La concentración al vacío dio como resultado 12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (150 mg, 62,2%) como un sólido anaranjado amorfo.

13-yodo-12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina



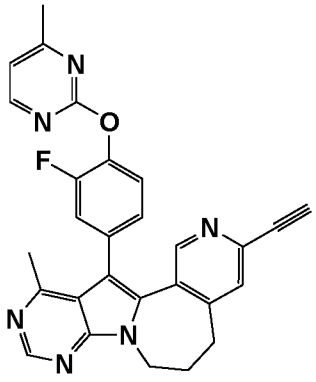
Paso 7: Un matraz de fondo redondo se cargó con 12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (150 mg, 348 µmol), diclorometano (5 ml), TFA (118 mg, 1,04 mmol) y una barra de agitación. Se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (85,9 mg, 382 µmol) a 0°C, y la solución fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada con solución acuosa saturada de $NaHSO_3$ hasta llevar el pH a 8-9, se extrajo con DCM (100 ml *3), la fase orgánica fue combinada y secada con Na_2SO_4, La concentración al vacío dio como resultado 13-yodo-12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (180 mg, 93,2 %).

13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina



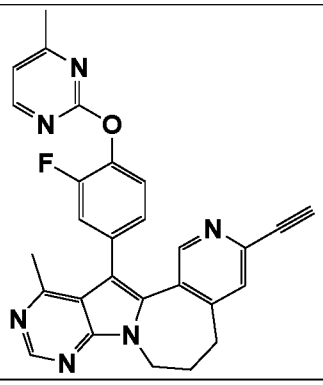
Paso 8: Un vial de reacción resellable se cargó con 13-yodo-12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (160 mg, 287 µmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (113 mg, 344 µmol), K_3PO_4 (182 mg, 861 µmol), $Pd(PPh_3)_4$ (331 mg, 287 µmol), y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME/H_2O (6 ml), y la mezcla fue agitada durante 1h a 90°C. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (50 ml), la fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (columna de 50 g; eluyendo con hexanos/acetato de etilo; 1/1). La concentración al vacío dio como resultado 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (100 mg, 55,2%) como un sólido negro amorfo.

3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-12-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina



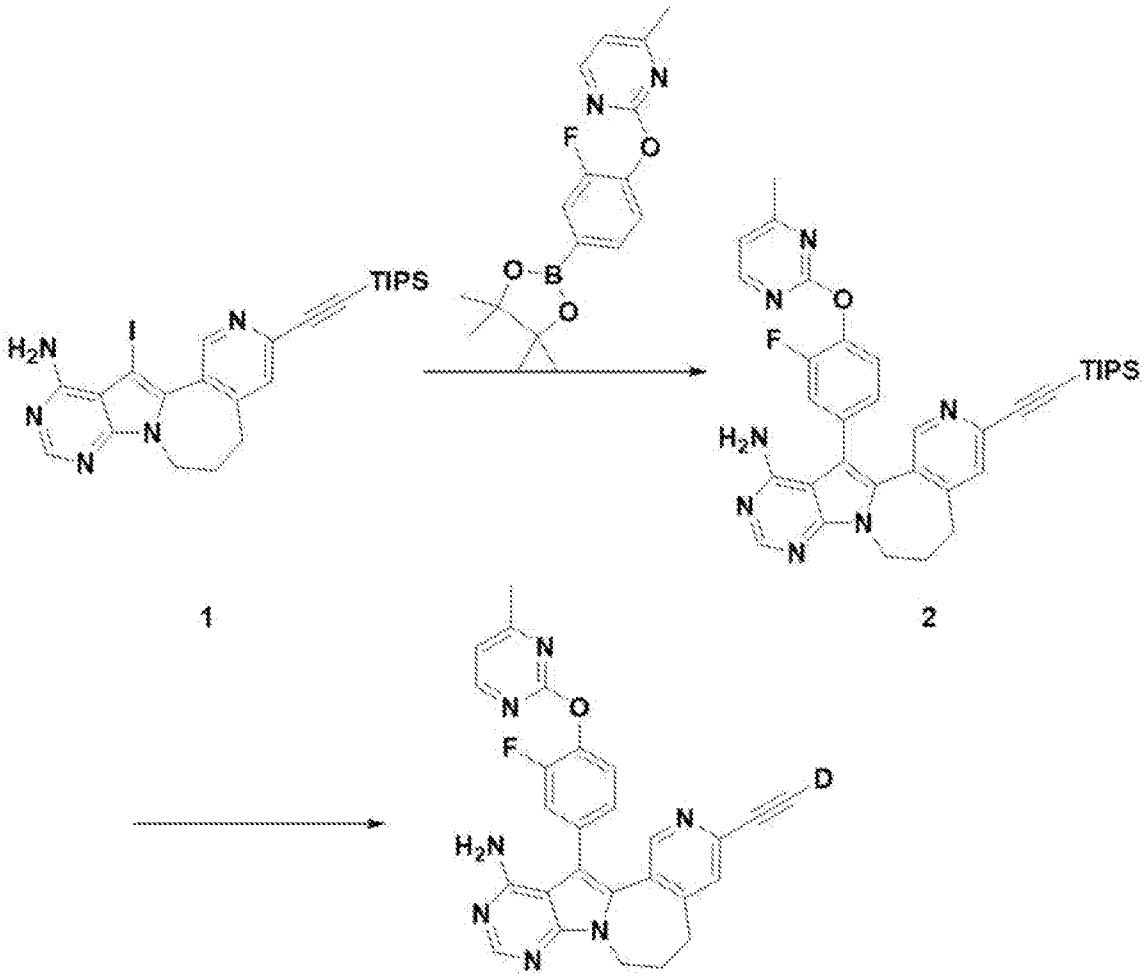
Paso 9: Un matraz de fondo redondo se cargó con 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-12-metil-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (90 mg, 142 µmol), tetrahidrofurano (1 ml) y una barra de agitación. Se agregó TBAF(34,4 mg, 142 µmol), y la solución fue agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (100 ml), Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O (200 ml) seis veces, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas al vacío. El material crudo resultante fue purificado por HPLC-prep (Columna: YMC-Actus Triart C18, 20*250MM, 5um, 12nm; Fase Móvil A: sin definir, Fase Móvil B: sin definir; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 40 B a 65 B en 8 min; 220/254 nm; RT1: 7,07). La liofilización dio como resultado 3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-12-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina (18,9 mg, 27,9%) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 52. Compuesto a modo de ejemplo

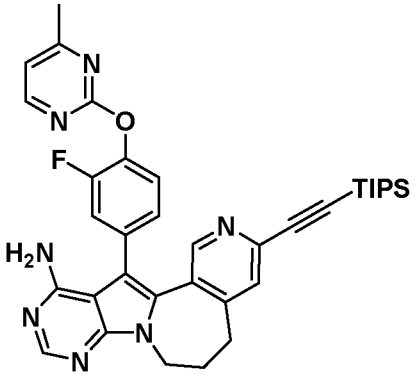
Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-etinil-13-(3-fluoro-4-((4-metil pirimidin-2-il)oxi)fenil)-12-metil -6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 6H), 2,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H).	477,25

Ejemplo 54

Esquema 51

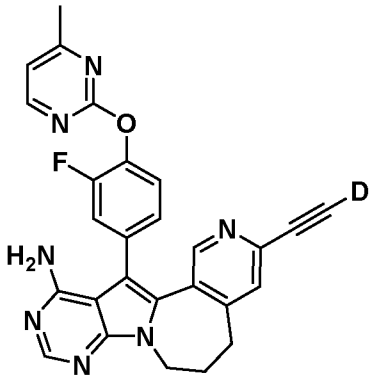


13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3 ((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



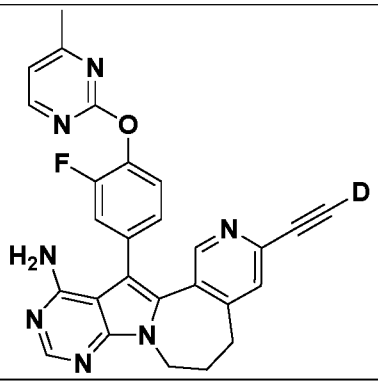
Un vial de reacción resellable se cargó con 13-yodo-3-((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (180 mg, 322 µmol), 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-4-metilpirimidina (159 mg, 482 µmol), K_3PO_4 (204 mg, 965 µmol), $Pd(PPh_3)_4$ (37,1 mg, 32,1 µmol) y una barra de agitación antes de ser vaciado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó DME: H_2O=10: 1(3 ml), y la solución fue agitada durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, extraída con DCM, secada sobre Na_2SO_4, concentrada al vacío. El material crudo resultante fue purificado por TLC-prep (DCM: MeOH=15:1). La concentración al vacío dio como resultado 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3 ((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (90,0 mg, 44%) como un sólido amarillo amorfo.

3-(etinil-d)-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina



Un vial de reacción resellable se cargó con 13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-3 ((triisopropilsilil)etinil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (90 mg, 141 µmol), TBAF (14,7 mg, 56,4 µmol), D_2O (310 mg, 15,5 mmol) tetrahidrofurano (2 ml) y una barra de agitación. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a 100 °C en un reactor de microondas. Luego de enfriar, el solvente fue removido, el residuo fue purificado por TLC-prep (DCM: MeOH=15: 1). Luego se recristalizó a partir de ACN lo cual dio como resultado 3-(etinil-d)-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina (11,8 mg, 17%) como un sólido blanquecino amorfo.

Tabla 53. Compuesto a modo de ejemplo

Compuesto	Estructura	RMN de Protones	MS [M+1]
3-(etinil-d)-13-(3-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirido[3,4-c]pirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-a]azepin-12-amina		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H).	479,15

Ejemplo 55

Los compuestos de la presente invención y de la presente descripción también fueron sometidos a un Ensayo Caliper Bioquímico de FGFR2. Los compuestos se prepararon en una solución de DMSO 10 mM y se diluyeron en serie en 11 concentraciones por dilución de 3 veces. A una placa de 384 pocillos se agregaron 200 nl de solución de compuesto y 15 ul de solución enzimática 1.3x (proteína FGFR2 (0,06 nM), FLPeptide30 (1,5 uM), $MgCl_2$ (10 mM)) y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 5 ul de solución ATP (100 µM) para comenzar la reacción y la placa se incubó durante 90 minutos, luego se incorporaron 70 µl de amortiguador de parada (0,5 M EDTA) para terminar la reacción. Cada pocillo se analizó utilizando el lector EZ.

Los resultados del Ensayo Caliper Bioquímico de FGFR2 se presentan en la tabla 1. Los compuestos que tienen un IC50 menor o igual que 100 nM se representan como "A"; los compuestos que tienen un IC50 mayor que 100 nM pero menor o igual que 250 nM se representan como "B"; los compuestos que tienen un IC50 mayor que 250 nM pero menor o igual que1 µM se representan como "C"; y los compuestos que tienen un IC50 mayor que 1 µM pero menor o igual que 100 µM se representan como "D".

Ejemplo 56

Los compuestos de la presente invención y de la presente descripción también fueron sometidos a un Ensayo de Proliferación de la Línea Celular de Cáncer SNU16. Los compuestos de prueba se prepararon en una solución madre de DMSO 10 mM. Se transfirieron 45 µl de solución madre a una placa de 384 pocillos, y se realizó una dilución de 11 puntos y 3 veces. Se sembraron las células SNU16 en una placa de cultivo celular de 384 pocillos y se incubaron a 37 grados durante 24 horas. Se transfirieron 40 nl de cada concentración de compuesto desde la placa de compuesto a un pocillo correspondiente en la placa de cultivo celular mediante un manipulador de líquido Echo550. Las placas se incubaron durante 96 horas, luego se equilibraron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregaron 20 µl de reactivo CellTiter Glo a cada pocillo, luego la placa se agitó suavemente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La quimioluminiscencia se leyó entonces en un lector EnVision.

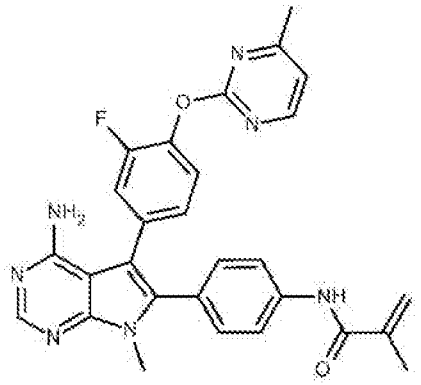
Los resultados del ensayo de proliferación de la línea celular de cáncer SNU16 se presentan en la tabla 1. Los compuestos que tienen un IC50 menor o igual que 100 nM se representan como "A"; los compuestos que tienen un IC50 mayor que 100 nM pero menor o igual que 250 nM se representan como "B"; los compuestos que tienen un IC50 mayor que 250 nM pero menor o igual que1 µM se representan como "C"; y los compuestos que tienen un IC50 mayor que 1 µM pero menor o igual que 100 µM se representan como "D".

Equivalentes

Salvo indicación en contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. que se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se entiende que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, salvo indicación en contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar de acuerdo con las propiedades deseadas que la presente divulgación busca obtener.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.