

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 635**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2007 PCT/JP2007/065396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008 WO08018426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2007 E 07792065 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2050749**

54 Título: **Derivado de pirimidina como inhibidor de PI3K y uso del mismo**

30 Prioridad:

08.08.2006 JP 2006216108
27.04.2007 JP 2007118631

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2018

73 Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, UKIMA 5-CHOME
KITA-KU, TOKYO 115-8543, JP

72 Inventor/es:

SHIMMA, NOBUO;
EBIIKE, HIROSATO;
OHWADA, JUN;
KAWADA, HATSUO;
MORIKAMI, KENJI;
NAKAMURA, MITSUAKI;
YOSHIDA, MIYUKI;
ISHII, NOBUYA;
HASEGAWA, MASAMI;
YAMAMOTO, SHUN y
KOYAMA, KOHEI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 657 635 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirimidina como inhibidor de PI3K y uso del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de pirimidina condensado novedoso y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una composición farmacéutica que contiene el mismo y a productos intermedios de síntesis y similares del mismo.

10

Técnica anterior

La fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) se conoce como una clase de fosforilasas de fosfatidilinositol que fosforila la posición 3 de un anillo de inositol, y se expresa de manera extensa por todo el organismo. Se sabe que la PI3K se activa mediante estimulación incluyendo factores de crecimiento, hormonas y similares, activa Akt y PDK1, y está implicada en señales de supervivencia que inhiben la muerte celular, el citoesqueleto, metabolismo de la glucosa, transporte vesicular y similares. Además, los fosfatidilinositales fosforilados en la posición 3 formados por PI3K funcionan como mensajeros de estos sistemas de transferencia de información (Phosphatidylinositol 3-kinases in tumor progression. Eur. J. Biochem. 268, 487-498 (2001); Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signaling. Biochem. J. 333, 471-490 (1998); Distinct roles of class I and class III phosphatidylinositol 3-kinase in phagosome formation and maturation. J. C. B., 155(1), 19-25 (2001) y similares).

20

La PI3K se clasifica en tres clases que consisten en clase I, clase II y clase III según el tipo de fosfatidilinositales que sirven como sustrato.

25

Aunque las enzimas de clase I forman (3,4,5)-trifosfato de fosfatidilinositol [PI(3,4,5)P₃] usando (4,5)-bisfosfato de fosfatidilinositol [PI(4,5)P₂] como sustrato *in vivo*, puede usar fosfatidilinositol (PI) y (4)-fosfato de fosfatidilinositol [PI(4)P] como sustratos *in vitro*. Además, las enzimas de clase I se clasifican en clase Ia y Ib según el mecanismo de activación. La clase Ia incluye los subtipos p110 α , p110 β y p110 δ , y cada uno forma un complejo heterodimérico con una subunidad reguladora (p85) y se activa mediante una tirosina cinasa receptora y similar. La clase Ib incluye un subtipo p110 γ que se activa mediante la subunidad $\beta\gamma$ (G $\beta\gamma$) de una proteína G trimérica y forma un heterodímero con una subunidad reguladora (p101).

30

Las enzimas de clase II incluyen los subtipos PI3KC2 α , C2 β y C2 γ , que usan PI y PI(4)P como sustratos. Estas enzimas tienen un dominio C2 en el extremo C-terminal, y aún no se han descubierto subunidades reguladoras tal como se observan para las enzimas de clase I.

35

Las enzimas de clase III sólo usan PI como sustrato, y se notifica que están implicadas en el control del transporte por membrana como resultado de la interacción entre p150 y Vps34 humano, un homólogo humano de Vps34 aislado a partir de levadura.

40

Como resultado de análisis usando estos ratones deficientes para PI3K, se ha notificado que p110 δ en la clase Ia está implicado en la diferenciación y función de células T y células B, mientras que se ha notificado que p110 γ en la clase Ib está implicado en anomalías de migración de eosinófilos, mastocitos, plaquetas y células de miocardio (Phosphoinositide 3-kinase signaling - which way to target? Trends in Pharmacological Science, 24(7), 366-376 (2003)).

45

Basándose en estos resultados, se espera que la selección como diana de p110 δ y p110 γ de la clase I sea útil frente a enfermedades autoinmunitarias, inflamaciones, asma, cardiopatía y similares.

50

Recientemente se han notificado una amplificación génica de PIK3CA que codifica para p110 α , activación constitutiva debido a mutación, y alta expresión de p110 α a nivel de proteína en numerosos tipos de cánceres (y particularmente cáncer de ovarios, cáncer de colon y cáncer de mama). Como resultado, se cree que la inhibición de la apoptosis mediante activación constitutiva de señales de supervivencia es parcialmente responsable del mecanismo de tumorigénesis (PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. Nature Genet. 21, 99-102, (1999); High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science, 304, 554, (2004); Increased levels of phosphoinositide 3-Kinase activity in colorectal tumors. Cancer, 83, 41-47 (1998)).

55

Además, se ha notificado la delección o mutación de PTEN, una fosfolípido fosfatasa que hidroliza PI(3,4,5)P₃ que es uno de los productos de PI3K, en numerosos cánceres. Dado que PTEN funciona como supresor de PI3K como resultado de usar PI(3,4,5)P₃ como sustrato, se piensa que la delección o mutación de PTEN conduce a la activación de PI3K en la señal de PI3K.

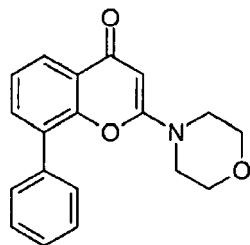
60

Basándose en estos motivos, se espera obtener una acción anticancerígena útil mediante la inhibición de la actividad de p110 α en particular en cánceres con actividad PI3K elevada.

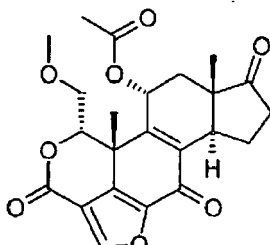
65

De esta manera, se sabe que wortmanina (documento no de patente 1) y LY294002 (documento no de patente 2) son inhibidores específicos de PI3K, que se espera que sean útiles en los campos de enfermedades inmunitarias, agentes antiinflamatorios, agentes anticancerígenos y similares.

5



LY294002



Wortmanina

Aunque recientemente se han notificado numerosos compuestos que tienen acción inhibitoria de PI3K, aún no se ha usado ninguno en estudios clínicos como productos farmacéuticos en forma de agentes anticancerígenos, y se han limitado a estudios experimentales sobre la acción anticancerígena basándose en la acción inhibitoria de PI3K de los mismos, creando por tanto el deseo de un rápido desarrollo de agentes anticancerígenos y similares que tengan acción inhibitoria de PI3K que puedan usarse clínicamente.

10

Por otro lado, compuestos que se componen de una estructura sencilla que tienen un grupo dimetilamino en la posición 4 se conocen como pirimidinas bicíclicas multisustituidas, y particularmente derivados de 2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (véase el documento no de patente 3). Aunque se ha sugerido que estos derivados tienen efecto sobre la hipoxemia que acompaña a las enfermedades respiratorias, ni se ha divulgado ni se ha sugerido su acción anticancerígena o acción inhibitoria de PI3K.

15

Aparte de esto, se ha notificado que derivados de 2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina que tienen un sustituyente mediado por átomo de nitrógeno o grupo hidrocarbonado lineal en la posición 4 son eficaces frente a la hipoxemia que acompaña a las enfermedades respiratorias (véase el documento de patente 1). Sin embargo, ni se ha divulgado ni se ha sugerido su acción anticancerígena o acción inhibitoria de PI3K.

20

El documento de patente 2 divulga compuestos de 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona que muestran una actividad inhibitoria sobre citocinas proinflamatorias y que son inhibidores de la actividad cinasa de CSBP/p38/RK. Se indican numerosas enfermedades que podrían tratarse incluyendo cáncer. Sin embargo, no se divulga que se prefiera el tratamiento de cáncer.

25

En cambio, hasta ahora no se conocía un compuesto de la presente invención que va a describirse a continuación en forma de derivados de 2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina o derivados de 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirrido[2,3-d]pirimidina que tienen un grupo cíclico insaturado unido directamente a un átomo de carbono en la posición 4 como en la fórmula general (I), y tampoco se conocía la utilidad de estos derivados como agentes anticancerígenos y similares que tienen acción inhibitoria de PI3K.

30

35

Documento de patente 1: documento WO9105784

Documento de patente 2: documento WO02/059083

40

Documento no de patente 1: H. Yano *et al.*, J. Biol. Chem., 268, 25846, 1993

Documento no de patente 2: C.J. Vlahos *et al.*, J. Biol. Chem., 269, 5241, 1994

45

Documento no de patente 3: Tetrahedron Letter 46 (2005), 1177-1179.

Divulgación de la invención

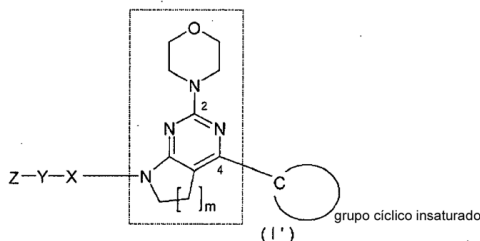
Problemas que van a resolverse mediante la invención

50

Como resultado de la realización de extensos estudios para desarrollar un compuesto que sea útil como agente anticancerígeno que tenga actividad inhibitoria sobre PI3K y una seguridad superior, los inventores de la presente invención encontraron que un derivado de 2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina o derivado de 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirrido[2,3-d]pirimidina, en el que un grupo cíclico insaturado específico está unido directamente a un átomo de carbono de dicho grupo cíclico en la posición 4 usando la parte rodeada de la fórmula general (I') indicada a continuación como matriz, tiene un efecto inhibitor de PI3K superior así como una estabilidad superior en el organismo y una solubilidad en agua que le permite ser un fármaco útil para la prevención o el

55

tratamiento de cáncer, conduciendo así a completar la presente invención. Además, los inventores también encontraron los compuestos útiles como producto intermedio de síntesis, conduciendo a completar la presente invención.



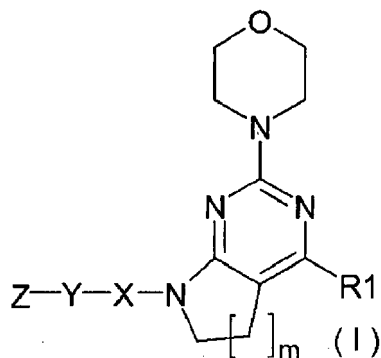
5

Medios para resolver los problemas

En concreto, la presente invención proporciona un compuesto indicado a continuación, una composición farmacéutica que comprende ese compuesto, y productos intermedios de síntesis del mismo.

10

La presente invención se refiere a un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I):



15

[en la que,

X representa un enlace sencillo, o un grupo de unión seleccionado de -CO-, -SO₂-, -CS- o -CH₂-;

20

Y representa un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno y benzotiofeno (dicho grupo de unión puede no estar sustituido o estar sustituido en de 1 a 6 posiciones con un átomo de halógeno, -alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆);

25

X e Y no son simultáneamente enlaces sencillos;

Z representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del siguiente grupo A:

30 grupo A:

-alquilo C₁₋₆,

-etinilo,

35

-halogeno-alquilo C₁₋₆,

-Cyc,

40

-alquilenos C₁₋₆-OR,

-alquilenos C₁₋₆-COR,

-alquilenos C₁₋₆-COOR,

45

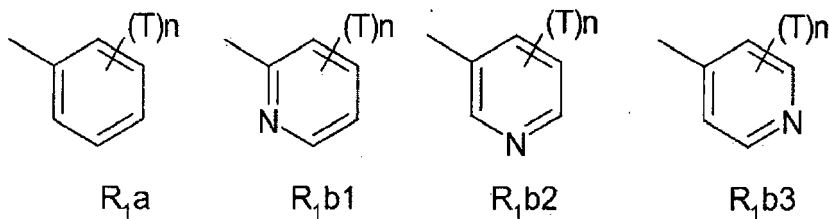
-alquilenos C₁₋₆-CONRR',

- alquileo C₁₋₆-NRR',
- 5 -alquileo C₁₋₆-Cyc,
- alquileo C₁₋₆-CO-Cyc,
- alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 10 -alquileo C₁₋₆-SO₂R,
- alquileo C₁₋₆-SO₂-Cyc,
- 15 -halógeno,
- CN,
- SO₂R,
- 20 -SO₂-NRR',
- SO₂-NR-Cyc,
- SO₂-NR-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 25 -SO₂-Cyc,
- COR,
- 30 -CO-Cyc,
- CO-Cyc-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- CO-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 35 -CO-Cyc-Cyc,
- COOR,
- 40 -CONRR',
- CONR-alquileo C₁₋₆-OR',
- CONR-alquileo C₁₋₆-CONR'R'',
- 45 -CONR-Cyc,
- CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 50 -OR,
- O-alilo,
- O-halogeno-alquileo C₁₋₆,
- 55 -O-alquileo C₁₋₆-NRR',
- O-alquileo C₁₋₆-CONRR',
- 60 -O-alquileo C₁₋₆-NRCOR',
- NRR',
- NH-NH₂,
- 65 -NRCOR',

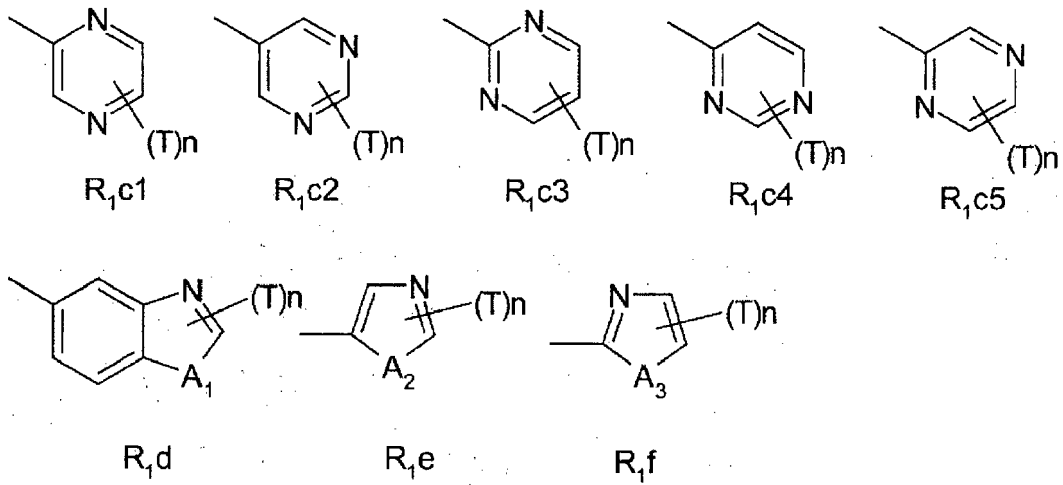
- NRCO-Cyc,
- 5 -NRCO-alquileno C₁₋₆-Cyc,
- NRCO-alquileno C₁₋₆-OR',
- NR-alquileno C₁₋₆-COOR',
- 10 -NR-alquileno C₁₋₆-CONR'R'',
- NR-alquileno C₁₋₆-NR'R'',
- NR-alquileno C₁₋₆-NR'COR'',
- 15 -NR-alquileno C₁₋₆-OR',
- NR-Cyc,
- 20 -NR-Cyc-Cyc,
- NR-Cyc-CO-Cyc,
- NR-Cyc-CO-alquileno C₁₋₆-Cyc,
- 25 -NR-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-alquileno C₁₋₆-Cyc,
- 30 -NR-alquileno C₁₋₆-Cyc,
- NR-alquileno C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc,
- NR-alquileno C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc,
- 35 -NRSO₂R',
- S-alquileno C₁₋₆-CO-Cyc,
- 40 -S-alquileno C₁₋₆-COOR',
- S-alquileno C₁₋₆-NRCOR', y
- S-alquileno C₁₋₆-CONRR';
- 45

m representa un número entero de 1 ó 2;

R¹ representa un sustituyente cíclico seleccionado del siguiente grupo que tiene n sustituyentes T;



50



5 A_1 , A_2 y A_3 se seleccionan respectiva e independientemente de NH, S u O;

T representa un sustituyente seleccionado del siguiente grupo B:

grupo B:

- 10 -Cyc,
 -alquilo C_{1-6} ,
 -alquileno C_{1-6} -OR,
 15 -alquileno C_{1-6} -NRR',
 -alquileno C_{1-6} -CONRR',
 20 -alquileno C_{1-6} -NRCOR',
 -alquileno C_{1-6} -Cyc,
 -OR,
 25 -O-halogeno-alquilo C_{1-6} ,
 -O-alquileno C_{1-6} -Cyc,
 30 -O-COOR,
 -O-COR,
 -O-CONRR',
 35 -NRR',
 -NR-alquileno C_{1-6} -NR'R'',
 40 -NR-alquileno C_{1-6} -OR',
 -halógeno,
 -CO-Cyc,
 45 -CO-CyC-Cyc,
 -CO-alquileno C_{1-6} -Cyc,

-COOR,

-COO-alquileo C₁₋₆-OR,

5 -COO-alquileo C₁₋₆-NRR',

-COO-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-CONRR',

10

-CONR-alquileo C₁₋₆-OR',

-CONR-alquileo C₁₋₆-NR'R'',

15

-CONR-alquileo C₁₋₆-CONR'R'',

-CONR-Cyc,

20

-CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-SO₂NRR',

-NRSO₂R',

25

-CN, y

-NH-NH₂;

30

n representa un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 (T pueden ser iguales o diferentes cuando n es de 2 a 5);

en el grupo A y el grupo B mencionados anteriormente,

35

R, R' y R'' pueden ser respectiva e independientemente iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un -alquilo C₁₋₆ (dicho -alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con un grupo seleccionado de -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -COOH, -COO(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -NHCO(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂);

40

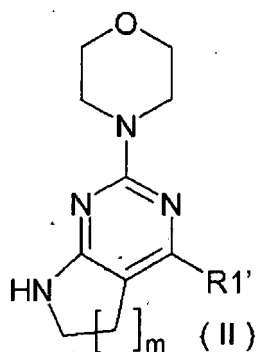
Cyc representa un anillo hidrocarbonado o anillo heterocíclico que contiene nitrógeno (dicho anillo hidrocarbonado y anillo heterocíclico que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado de -R (R no es un átomo de hidrógeno en este caso), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -halogeno-alquilo C₁₋₆, átomo de halógeno, -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -NRR' y -SO₂R);

45

dicho alquileo C₁₋₆ en los grupos A y B puede estar sustituido en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂; y R, R' y R'' de dichos -NRR', -NR'R'' o -CONRR' en el grupo A, grupo B y Cyc pueden formar un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros junto con un N adyacente].

50

La presente invención también se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (II) que es útil como producto intermedio de síntesis del compuesto de fórmula (I):



[en la que, m es tal como se define en la fórmula (I), y R^{1'} representa un grupo que tiene el mismo significado que R¹

de fórmula (I), o R¹ protegido con un grupo protector].

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo de la misma el compuesto anterior de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a una composición farmacéutica que comprende como principio activo de la misma el compuesto anterior de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como inhibidor de PI3K; y a un agente preventivo o agente terapéutico de una enfermedad proliferativa que comprende como principio activo del mismo el compuesto anterior de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Efectos de la invención

Dado que el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) tiene efectos inhibidores de PI3K superiores, acción inhibitoria de la proliferación celular superior y estabilidad superior en un organismo y solubilidad en agua, puede usarse como agente preventivo o agente terapéutico para una enfermedad proliferativa tal como cáncer. Además, algunos de los compuestos entre los compuestos representados por la fórmula (I) también son útiles como productos intermedios de síntesis de otros compuestos. Además, el compuesto representado por la fórmula (II) es útil como producto intermedio de síntesis del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I).

20 Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación se proporciona una explicación del compuesto de la presente invención, un procedimiento de producción del mismo y un producto farmacéutico que contiene ese compuesto.

25 Los términos usados en la presente memoria descriptiva se definen tal como se describe a continuación.

En la presente memoria descriptiva, -alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un ejemplo preferible del mismo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (-alquilo C₁₋₄). Los ejemplos específicos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -isopropilo, -n-butilo, -isobutilo, -t-butilo, -sec-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -1-metilpentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -1,1-dimetilbutilo, -1,2-dimetilbutilo, -1,3-dimetilbutilo, -2,2-dimetilbutilo, -2,3-dimetilbutilo, -3,3-dimetilbutilo, -1-etilbutilo, -2-etilbutilo, -1,1,2-trimetilpropilo y -1,2,2-trimetilpropilo, mientras que los ejemplos particularmente preferibles incluyen -metilo, -etilo, n-propilo e isopropilo.

En la presente memoria descriptiva, -alquileo C₁₋₆ se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado divalente, lineal, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos de -alquileo C₁₋₆ incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, y preferiblemente metileno, etileno, propileno y butileno. Además, el -alquileo C₁₋₆ puede estar sustituido con un grupo seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂. El -alquileo C₁₋₆ está preferiblemente sustituido con un grupo seleccionado de -OH, -metilo o -dimetilamino o no está sustituido.

En la presente memoria descriptiva, -alilo se refiere a -2-propenilo (-CH₂-CH=CH₂).

En la presente memoria descriptiva, -halógeno se refiere a un grupo monovalente derivado de un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). Los ejemplos incluyen -F, -Cl, -Br y -I, y preferiblemente -F y -Cl.

Un -halogeno-alquilo C₁₋₆ se refiere al -alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con uno o más de los átomos de halógeno anteriores, y preferiblemente un -alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más -F o -Cl y más preferiblemente uno o más átomos de flúor, ejemplos del cual incluyen -fluoro-alquilo C₁₋₄ tal como -trifluorometilo, -difluorometilo, -monofluorometilo, -pentafluoroetilo, -tetrafluoroetilo, -trifluoroetilo, -difluoroetilo, -monofluoroetilo, -heptafluoropropilo, -hexafluoropropilo, -pentafluoropropilo, -tetrafluoropropilo, -trifluoropropilo, -difluoropropilo, -monofluoropropilo, -nanofluorobutilo, -octafluorobutilo, -heptafluorobutilo, -hexafluorobutilo, -pentafluorobutilo, -tetrafluorobutilo, trifluorobutilo, -difluorobutilo y -monofluorobutilo, y grupos -cloro-alquilo C₁₋₄ tales como -triclorometilo, -diclorometilo, -monoclorometilo, -pentacloroetilo, -tetracloroetilo, -tricloroetilo, -dicloroetilo y -monocloroetilo. El -halogeno-alquilo C₁₋₆ es más preferiblemente -trifluorometilo, -2-fluoroetilo, -2,2,2-trifluoroetilo, -3,3,3-trifluoropropilo o -4-fluorobutilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario, un anillo hidrocarbonado se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, aromático o no aromático, que puede estar presente en forma de un grupo cíclico hidrocarbonado monovalente o divalente. El número de átomos que componen el anillo puede ser de 3 a 10, y es preferiblemente de 6 a 10 cuando está en forma de un anillo hidrocarbonado insaturado, de 3 a 6 cuando está en forma de un anillo hidrocarbonado saturado, o de 6 a 10 cuando está en forma de un anillo hidrocarbonado parcialmente insaturado. Los ejemplos específicos de anillos hidrocarbonados incluyen anillos hidrocarbonados aromáticos tales como benceno o naftaleno; los ejemplos específicos de anillos hidrocarbonados no aromáticos incluyen anillos hidrocarbonados saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, espiro[2,3]hexano o espiro[3,3]heptano, y anillos hidrocarbonados parcialmente insaturados tales como indano, tetrahidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno o ciclohexeno. Un ejemplo preferible de un anillo

hidrocarbonado es benceno.

Además, un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, a menos que se indique específicamente lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, aromático o no aromático, que tiene de 3 a 12 miembros de anillo, y preferiblemente de 5 a 6 miembros de anillo, que, además de miembros de anillo en forma de átomos de carbono, también puede contener al menos un átomo de nitrógeno, y puede contener adicionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y también puede estar presente en forma de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, monovalente o divalente. Aunque el anillo puede ser monocíclico o bicíclico, es preferiblemente monocíclico. Los ejemplos específicos de tales anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen anillos heterocíclicos aromáticos tales como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina o pteridina, y anillos heterocíclicos no aromáticos tales como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Los ejemplos preferibles de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina y azepano, mientras que los ejemplos particularmente preferibles incluyen azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina y azepano.

En la presente memoria descriptiva, pueden usarse como "grupos protectores" grupos normalmente usados como grupos protectores para -OH, grupos usados como grupos protectores para amino primario y amino secundario, grupos usados como grupos protectores para -COOH y grupos usados como grupos protectores para -COH, sin ninguna limitación particular en cuanto a los mismos.

Los ejemplos de grupos protectores para -OH incluyen grupos protectores alquilo C_{1-6} tales como un grupo metilo, etilo o t-butilo; grupos protectores alqueno C_{1-6} tales como un grupo alilo o vinilo; grupos protectores acetal tales como un grupo tetrahidropiran-2-ilo (THP), tetrahidrotiopiran-2-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo o tetrahidrofuran-2-ilo; grupos protectores alquilsililo tales como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metil-di-t-butilsililo, triisopropilsililo, difenilmetsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo o fenildiisopropilsililo; grupos protectores alquilcarbonilo C_{1-6} tales como un grupo acetilo o propionilo; grupos fenilcarbonilo; grupos protectores alquiloxicarbonilo C_{1-6} tales como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo; grupos protectores alcoximetilo C_{1-6} tales como un grupo metoximetilo o etoximetilo; grupos protectores alcoxialcoximetilo C_{1-6} tales como un grupo 2-metoxietoximetilo; grupos protectores alcoxietilo tales como un grupo 1-etoxietilo; grupos benciloximetilo; grupos protectores bencilo tales como un grupo bencilo, 4-metilbencilo, 2-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o o-nitrobencilo; y grupos formilo. Entre estos, son preferibles grupos protectores alquilo C_{1-6} y acetal, mientras que son más preferibles grupos t-butilo y tetrahidropiran-2-ilo (THP).

Los ejemplos de grupos usados como grupos protectores para amino primario y amino secundario incluyen grupos protectores alcoxycarbonilo C_{1-6} tales como un grupo metoxicarbonilo; grupos protectores alquiloxicarbonilo C_{1-6} sustituido tales como un grupo ciclopropilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 2-metilietoxicarbonilo, 2-metilsulfoniletoxicarbonilo, isobutiroxicarbonilo o t-butoxicarbonilo (BOC); grupos protectores alquenoiloxycarbonilo C_{1-6} tales como un grupo viniloxycarbonilo o aliloxycarbonilo; grupos benciloxycarbonilo (CBZ); grupos protectores benciloxycarbonilo tales como un grupo p-metoxibenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo o p-cianobenciloxycarbonilo; grupos formilo; grupos acetilo; grupos protectores alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido tales como un grupo dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; grupos ftalimido (nombre del grupo funcional después de protegerse); grupos bencilo; y, grupos protectores bencilo tales como un grupo 2-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo. Entre estos, son preferibles grupos protectores bencilo, grupos protectores alquiloxicarbonilo C_{1-6} sustituido y grupos protectores alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido, mientras que son más preferibles grupos 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, BOC y acetilo.

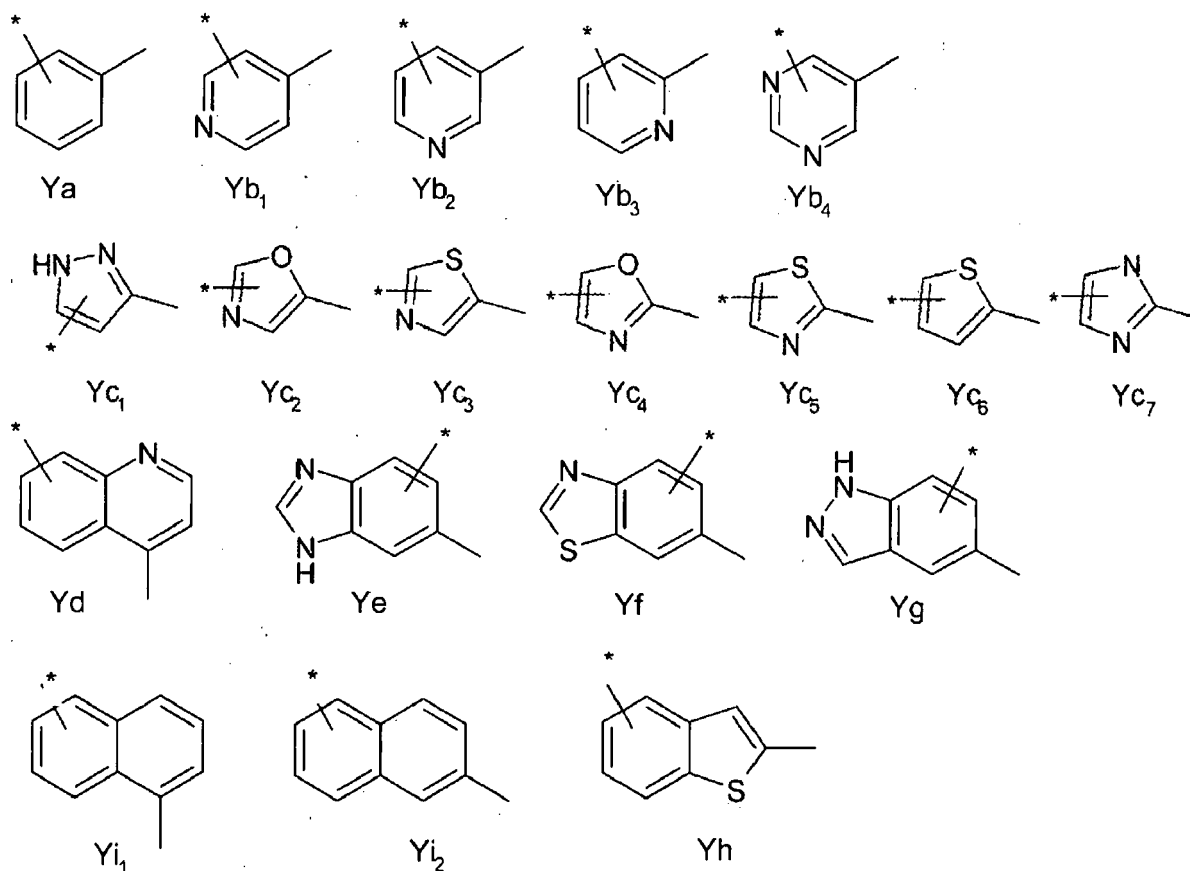
Los ejemplos de grupos usados como grupos protectores para -COOH incluyen grupos protectores alquilo C_{1-6} tales como un grupo metilo, etilo, t-butilo o alilo; grupos protectores bencilo tales como un grupo p-nitrobencilo, p-bromobencilo o bencilo; grupos fenilo y grupos p-nitrofenilo. Entre estos, son preferibles grupos protectores alquilo C_{1-6} , mientras que es más preferible un grupo metilo.

Los ejemplos preferibles de grupos usados como grupos protectores para -COH incluyen grupos protectores cicloacetal tales como un grupo dimetoximetilo, dietoximetilo, 1,3-dioxan-2-ilo o 1,3-dioxolan-2-ilo, mientras que es más preferible un grupo 1,3-dioxan-2-ilo o 1,3-dioxolan-2-ilo.

60 Compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención está representado por la fórmula general mencionada anteriormente. En la fórmula, X representa un enlace sencillo, o un grupo de unión seleccionado de -CO-, -SO₂-, -CS- o -CH₂-, preferiblemente un enlace sencillo, -CO-, -CS- o -SO₂-, y más preferiblemente un enlace sencillo, -CO- o -CS-.

Además, Y representa un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno y benzotiofeno (en este caso, los modos de sustitución de los dos grupos de unión que unen X y Z en dicho grupo de unión son arbitrarios). Los ejemplos preferibles de Y incluyen un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, tiazol, tiofeno, imidazol, quinolina o naftaleno, los ejemplos más preferibles incluyen un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, tiazol o imidazol, y los ejemplos incluso más preferibles incluyen un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina o pirimidina. Además, los ejemplos de posiciones de sustitución preferibles en dicho grupo de unión incluyen grupos de unión divalentes seleccionados de las formulas indicadas a continuación (Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₁, Yc₂, Yc₃, Yc₄, Yc₅, Yc₆, Yc₇, Yd, Ye, Yf, Yg, Yi₁, Yi₂ e Yh). Además, dicho grupo de unión puede no estar sustituido o estar sustituido en de 1 a 6 posiciones arbitrarias con un átomo de halógeno, -alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆, y preferiblemente con un átomo de cloro, átomo de flúor, -metilo o -metoxilo. Además, más preferiblemente dicho grupo de unión no está sustituido o está sustituido en 1 ó 2 posiciones con -fluroo, -metilo o -metoxilo. Además, un asterisco (*) en el siguiente grupo de grupos de unión representa un enlace con Z.



Los ejemplos más preferibles de Y incluyen un enlace sencillo, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₅, Yc₆, Yf, Yd, Yi₁, Yc₇, los ejemplos preferibles adicionales incluyen un enlace sencillo, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₅ e Yc₇, y los ejemplos particularmente preferibles incluyen un enlace sencillo, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ e Yb₄.

Además, los ejemplos más preferibles de Y incluyen un enlace sencillo o grupos de unión seleccionados de Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ e Yb₄ opcionalmente sustituidos en 1 ó 2 posiciones con -fluroo, -metilo o -metoxilo.

Además, los ejemplos de otros modos de sustitución de Y incluyen las siguientes relaciones preferibles para la relación entre los dos grupos de unión para unir X y Z en el caso en el que Y es un grupo de unión.

Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ o Yb₄ (sustitución en meta o para); Yc₁ (sustitución en 3,5); Yc₂ (sustitución en 2,5); Yc₃ (sustitución en 2,5); Yc₄ (sustitución en 2,4 ó 2,5); Yc₅ (sustitución en 2,4 ó 2,5); Yc₆ (sustitución en 2,4 ó 2,5); Yc₇ (sustitución en 2,4 ó 2,5); Yd (sustitución en 4,6, 4,7 ó 4,8); Ye (sustitución en 2,6 ó 4,6); Yf (sustitución en 2,6 ó 4,6); Yg (sustitución en 5,3 ó 5,7); Yi₁ (sustitución en 1,5, 1,6 ó 1,7); Yi₂ (sustitución en 2,5, 2,6, 2,7 ó 2,8); e Yh (sustitución en 2,4, 2,5, 2,6 ó 2,7).

Sin embargo, X e Y no son simultáneamente enlaces sencillos.

Z es un átomo de hidrógeno o sustituyente seleccionado del siguiente grupo A:

5 grupo A: -alquilo C₁₋₆, -etinilo, -halogeno-alquilo C₁₋₆, -Cyc, -alquileo C₁₋₆-OR, -alquileo C₁₋₆-COR, -alquileo C₁₋₆-COOR, -alquileo C₁₋₆-CONRR', -alquileo C₁₋₆-NRR', -alquileo C₁₋₆-Cyc, -alquileo C₁₋₆-CO-Cyc, -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-Cyc, -alquileo C₁₋₆-SO₂R, -alquileo C₁₋₆-SO₂-Cyc, -halógeno, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -SO₂-NR-Cyc, -SO₂-NR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -COR, -CO-Cyc, -CO-Cyc-alquileo C₁₋₆-Cyc, -CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -COOR, -CONRR', -CONR-alquileo C₁₋₆-OR', -CONR-alquileo C₁₋₆-CONR'R', -CONR-Cyc, -CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -OR, -O-alilo, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆-NRR', -O-alquileo C₁₋₆-CONRR', -O-alquileo C₁₋₆-NRCOR', -NRR', -NH-NH₂, -NRCOR', -NRCO-Cyc, -NRCO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NRCO-alquileo C₁₋₆-OR', -NR-alquileo C₁₋₆-COOR', -NR-alquileo C₁₋₆-CONR' R", -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R", -NR-alquileo C₁₋₆-NR'COR", -NR-alquileo C₁₋₆-OR', -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc, -NRSO₂R', -S-alquileo C₁₋₆-CO-Cyc, -S-alquileo C₁₋₆-COOR', -S-alquileo C₁₋₆-NRCOR' y -S-alquileo C₁₋₆-CONRR'.

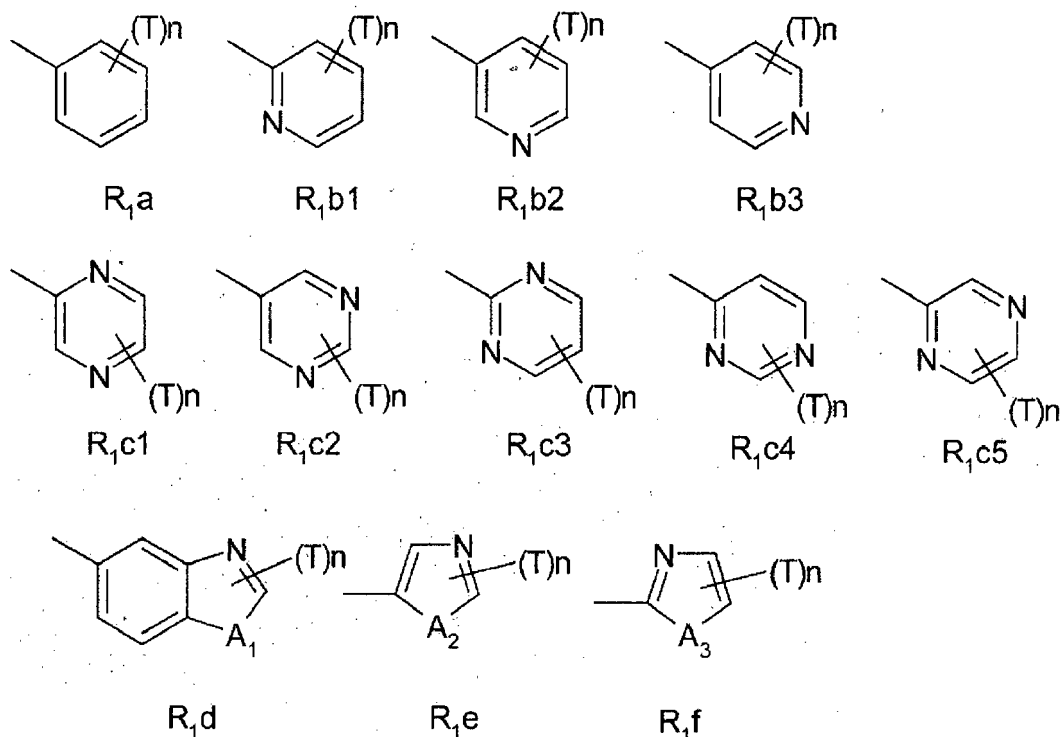
Los ejemplos preferibles de Z incluyen un átomo de hidrógeno o cualquiera de los siguientes sustituyentes: alquilo C₁₋₆, -halogeno-alquilo C₁₋₆, -Cyc, -alquileo C₁₋₆-COOR, -alquileo C₁₋₆-CONRR', -alquileo C₁₋₆-NRR', -alquileo C₁₋₆-Cyc, -halógeno, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -CO-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -COOR, -CONRR', -CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆-NRR', -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R", -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR alquileo C₁₋₆-OR', NRSO₂R', -S-alquileo C₁₋₆-NRCOR' y -S-alquileo C₁₋₆-CONRR'. Los ejemplos más preferibles de Z incluyen un átomo de hidrógeno o sustituyentes seleccionados del siguiente grupo A': -alquilo C₁₋₆, -piperazinilo, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinilo, -dihidropirrolilo, -alquileo C₁₋₆-OH, -alquileo C₁₋₆-COOH, -alquileo C₁₋₆-COOCH₃, -alquileo C₁₋₆-CONH₂, -alquileo C₁₋₆-N(CH₃)₂, -alquileo C₁₋₆-(fenilo), -alquileo C₁₋₆-(naftilo), -alquileo C₁₋₆-(piperazinilo), -átomo de flúor, -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(piperazinilo), -CO-(morfolilo), -CO-((piridil)piperazinilo), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-alquileo C₁₋₆-(piridilo), -OH, -trifluorometoxilo, -O-alquileo C₁₋₆-N(CH₃)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NR-alquileo C₁₋₆-N(CH₃)₂, -NR-alquileo C₁₋₆-(morfolino), -NR-alquileo C₁₋₆-(ciclopropilo), -NR-alquileo C₁₋₆-(fenilo), -NR-((piperazil)fenilo), -NR-(fenil)-CO-(piperazinilo), -NR-alquileo C₁₋₆-OH, -NR-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -S-alquileo C₁₋₆-NRCOCH₃ y -S-alquileo C₁₋₆-CONH₂.

Los -piperazinilo, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinilo, -dihidropirrolilo, -fenilo y -naftilo anteriormente mencionados pueden estar adicionalmente sustituidos respectivamente con -OH, -metilo, -etilo, -n-propilo, -isopropilo, -trifluorometilo, -2-fluoroetilo, -2,2,2-trifluoroetilo, -3,3,3-trifluoropropilo, -4-fluorobutilo, -dimetilamino, -hidroximetilo, -acetilo o -fenilo.

Los ejemplos incluso más preferibles de Z incluyen -átomo de hidrógeno, -átomo de cloro, -átomo de flúor, -hidroxilo, -CN, -trifluorometoxilo, -metoxilo, -2-(N,N-dimetilamino)-etoxilo, -metilo, -etilo, -1-metil-etilo, -n-butilo, -t-butilo, -2,2-dimetil-propilo, -n-hexilo, -2-hidroxietilo, -2-hidroxipropilo, -2-hidroxi-1-metil-etilo, -fenil-etilo, -4-fluoro-fenil-metilo, -trifluorometilo, -naftilmetilo, -piperazin-1-ilmetilo, -4-metilpiperazin-1-ilmetilo; -4-n-propil-piperazin-1-ilmetilo, -4-i-propil-piperazin-1-ilmetilo, -4-(2'-fluoroetil)-piperazin-1-ilmetilo, -4-(2',2',2'-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetilo, -4-(3',3',3'-trifluoropropil)-piperazin-1-ilmetilo, -4-(4'-fluorobutil)-piperazin-1-ilmetilo, -3-metoxicarbonil-n-propilo, -3-carboxil-n-propilo, -3-carbamoil-n-propilo, -2-metoxicarbonil-etilo, -morfolin-4-ilcarbonilo, -4-piridin-3-il-piperazin-1-ilcarbonilo, -carboxilo, -metoxicarbonilo, -etoxicarbonilo, -carbamoilo, -N-piridin-3-ilmetil-carbamoilo, -2-carbamoil-etiltio, -2-acetilamino-etiltio, -metilamino, -dimetilamino, -etilamino, -n-butilamino, -3-hidroxi- n-propilamino, -fenilamino, -i-propilamino, -2-fenil-etilamino, -2,4-difluoro-fenilamino, -3,3-dimetilbutilamino, -metil(3-metilbutil)amino, -3-(N,N-dimetilamino)-n-propilamino, -metil(3-(N,N-dimetilamino)-n-butilo) amino, -metil(2-(N,N-dimetilamino)-n-propil)amino, -metil(3-(N,N-dimetilamino)-n-propil)amino, -metil(2-(N,N-dimetilamino)-etil)amino, -metil(2-metil-propil)amino, -2-hidroxietilamino, -2-hidroxi-1-metiletilamino, -N,N-(2-hidroxi)-n-propilamino, -N,N-(2-hidroxietil)-metilamino, -N,N-(2-metoxietil)metilamino, -N,N-etil(2-dimetilamino-etil)amino, -ciclohexilmetilamino, -4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,6-difluorofenilamino, -4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluorofenilamino, -4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2,6-difluorofenilamino, -5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2-metilfenilamino, -3-morfolinil-n-propilamino, -4-metil-piperazinilo, -4-etilpiperazinilo, -4-acetil-piperazinilo, -4-fenil-piperazinilo, -4-dimetilamino-piperidino, -N-etil-piperidino, -3-hidroxipiperidino, -4-hidroxi-piperidino, -N-morfolino, -2-hidroximetil-pirrolidinilo, -3-hidroxi-N-pirrolidinilo, -metilsulfonilamino, -metilsulfonilo, -aminosulfonilo, -ciclopropilmetil(n-propil)amino, -3,5-dimetil-morfolino, -3-morfolinon-propilamino, -2-benzociclopentilamino, -N-dihidropirrolil-dihidropirrolilo y -ciclohexilamino.

Además, m representa un número entero de 1 ó 2, y es preferiblemente 1.

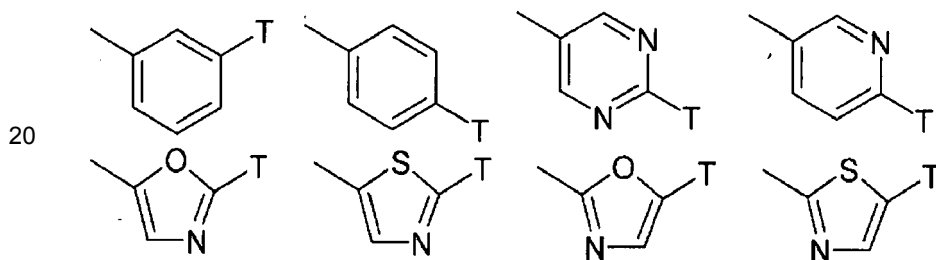
60 Además, R¹ es un sustituyente cíclico seleccionado del siguiente grupo que tiene n sustituyentes T.



5 En este caso, A₁, A₂ y A₃ se seleccionan respectiva e independientemente de NH, S u O. Los ejemplos preferibles de A₁ incluyen S y NH. Los ejemplos preferibles de A₂ incluyen S y O. Además, los ejemplos preferibles de A₃ incluyen S y O.

10 Los ejemplos preferibles de R¹ incluyen R₁a, R₁b₁, R₁b₂, R₁b₃, R₁c₁, R₁c₂, R₁c₃, R₁c₄, R₁c₅, R₁d, R₁e y R₁f, los ejemplos más preferibles incluyen R₁a, R₁b₁, R₁b₂, R₁b₃, R₁c₁, R₁c₂, R₁c₃, R₁c₄ y R₁c₅, los ejemplos incluso más preferibles incluyen R₁c₁, R₁c₂, R₁c₃, R₁c₄ y R₁c₅, y un ejemplo particularmente preferible es R₁c₂. En este caso, n es preferiblemente 0 ó 1.

15 Además, los ejemplos preferibles del modo con respecto a la posición de sustitución de -(T)_n en R¹ incluyen la posición meta (posición 3 o posición 5) y la posición para (posición 4) con respecto a la posición de sustitución de 2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina o 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina de R¹ en el caso en el que R¹ es R₁a, R₁b₁, R₁b₂, R₁b₃, R₁c₁, R₁c₂ o R₁c₃, y preferiblemente la posición 3 o la posición 4 en el caso en el que R¹ es R₁e o R₁f. Lo siguiente indica ejemplos de la posición de sustitución de T en R¹.



25 En el caso en el que R¹ es un grupo derivado de piridina, pirimidina o tiazol en particular en R¹, estos grupos están preferiblemente unidos a la matriz como -piridin-3-ilo, -pirimidin-5-ilo o -tiazol-2-ilo, respectivamente.

Además, T representa un sustituyente seleccionado del siguiente grupo B.

30 Grupo B: -Cyc, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-OR, -alquileo C₁₋₆-NRR', -alquileo C₁₋₆-CONRR', -alquileo C₁₋₆-NRCOR', -alquileo C₁₋₆-Cyc, -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆-Cyc, -O-COOR, -O-COR, -O-CONRR', -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'', -NR-alquileo C₁₋₆-OR', -halógeno, -CO-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -COOR, -COO-alquileo C₁₋₆-OR, -COO-alquileo C₁₋₆-NRR', -COO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -CONRR', -CONR-alquileo C₁₋₆-OR', -CONR-alquileo C₁₋₆-NR'R'', -CONR-alquileo C₁₋₆-CONR'R'', -CONR-Cyc, -CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -SO₂NRR', -NRSO₂R', -CN y -NH-NH₂.

T es preferiblemente -Cyc, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-(anillo heterocíclico que contiene nitrógeno), -alquileo C₁₋₆-OH, -alquileo C₁₋₆-CONH(alquilo C₁₋₆), -alquileo C₁₋₆-NH₂, -alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-trifluorometilo, -O-alquileo C₁₋₆-(piridilo), -O-alquileo C₁₋₆-(fenilo), -O-COOR, -O-COCH₃, -O-CONH(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NR-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -NR-alquileo C₁₋₆-OH, -NR-alquileo C₁₋₆-O(alquilo C₁₋₆), -átomo de flúor, -CO-Cyc, -CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -COO(alquilo C₁₋₆), -COO-alquileo C₁₋₆-OH, -COO-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -COO-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -COO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -CON(alquilo C₁₋₆)(fenilo), -CON(alquilo C₁₋₆)(cicloalquilo C₃₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)(ciclopropilmetilo), -CONR-alquileo C₁₋₆-OH, -CONR-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -CONR-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONR-alquileo C₁₋₆-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, -CN o -NH-NH₂, y el Cyc mencionado anteriormente puede estar respectivamente sustituido de manera adicional con -OH, -metilo, -etilo, -dimetilamino, -hidroximetilo, -acetilo, -fenilo o -pirrolidinilo.

Los ejemplos más preferibles de T incluyen un grupo seleccionado del siguiente grupo B': -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-OH, -alquileo C₁₋₆-NH₂, -alquileo C₁₋₆-CONH(alquilo C₁₋₆), -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆-(anillo heterocíclico que contiene nitrógeno), -O-alquileo C₁₋₆-(fenilo), -O-COCH₃, -O-CONH(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -átomo de flúor, -COO(alquilo C₁₋₆), -COO-alquileo C₁₋₆-OH, -COO-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -COO-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -CON(alquilo C₁₋₆)(fenilo), -CON(alquilo C₁₋₆)(cicloalquilo C₃₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)(ciclopropilmetilo), -CONR-alquileo C₁₋₆-OH, -CONR-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -CONR-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONR-alquileo C₁₋₆-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-alquileo C₁₋₆-(anillo heterocíclico que contiene nitrógeno), -CN, -NH-NH₂ y -NHSO₂CH₃.

En este caso, el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno en el T anterior indica un anillo heterocíclico monocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, que contiene al menos un átomo de nitrógeno que, además del/de los átomo(s) de nitrógeno, puede contener además de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno o átomo de azufre. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen anillos heterocíclicos aromáticos tales como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina o triazina, y anillos heterocíclicos no aromáticos tales como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Los ejemplos preferibles de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina y azepano, mientras que los ejemplos particularmente preferibles incluyen azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina y azepano. Dicho anillo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar respectivamente sustituido además con -OH, -metilo, -etilo, - dimetilamino, -hidroximetilo o -acetilo.

Los ejemplos adicionalmente preferibles de T incluyen -hidroxilo, -metoxilo, -t-butoxilo, -etilaminocarboniloxilo, -metilcarboniloxilo, -2-(2-piridil)etoxilo, -2-(3-piridil)etoxilo, -3-(3-piridil)-n-propoxilo, -4-piridil-metoxilo, -benciloxilo, -átomo de flúor, -amino, -hidrazino, -metilo, -hidroximetilo, -aminometilo, -dietilamino-metilo, -carboxilo, -metoxicarbonilo, -2-(N,N-dimetilamino)-etoxicarbonilo, -carbamoilo, -metilcarbamoilo, -fenilcarbamoilo, -dimetilcarbamoilo, -dietilcarbamoilo, -n-propilaminocarbonilo, -isobutilaminocarbonilo, -1-metil-n-butilaminocarbonilo, -3,3-dimetil-n-butilaminocarbonilo, -N-isopropil-N-metilaminocarbonilo, -N-isobutil-N-metilaminocarbonilo, -N-(3-metil-n-butil)-N-metilaminocarbonilo, -ciclopentilaminocarbonilo, -ciclohexilaminocarbonilo, -N-ciclopropilmetil-N-propilaminocarbonilo, -2-benzociclopentilaminocarbonilo, -3-hidroxi-n-propilamino, -2-hidroxi-1-fenil-aminocarbonilo, -N-etil-N-(2-hidroxi)etilaminocarbonilo, -N-metil-N-(2-metoxi-etil)aminocarbonilo, -2-metoxi-etilaminocarbonilo, -2-(N,N-dimetilamino)-etilamino-carbonilo, -2-(N,N-dimetilamino)-metilamino-carbonilo, -2-(N,N-dietilamino)-etilamino-carbonilo, -2-(N,N-dimetilamino)-n-propilamino-carbonilo, -2-N-morfoliniletilaminocarbonilo, -3-N-morfolinilpropilaminocarbonilo, -N-(3,5-dimetilmorfolinil)aminocarbonilo, -(2-piridil)metilaminocarbonilo, -2-(2-piridil)etilamino-carbonilo, -4-piridilmetilamino-carbonilo, -2-(4-piridil)etilamino-carbonilo, -2-carbamoilmetilamino-carbonilo, -2-carbamoil-etilamino-carbonilo, -bencilaminocarbonilo, -2-fenil-etilaminocarbonilo, -N-metil-piperazil-carbonilo, -N-etil-piperazino-carbonilo, -4-fenil-piperazino-carbonilo, -4-hidroxipiperidino-carbonilo, -3-hidroxi-pirrolidinilcarbonilo, -2-(N-pirrolidinil)etil-carbonilo, -2-hidroximetil-pirrolidinil-carbonilo, -4-(N-pirrolidinil)-piperidino-carbonilo, -N-(2,5-dihidro-1H-pirrolil)-carbonilo, -N-azetidino-carbonilo, -4,5-dimetil-tiazolilcarbonilo, -CN, -ciclohexilmetilaminocarbonilo y -metilsulfonilamino, mientras que los ejemplos particularmente preferibles incluyen -hidroxilo, -metoxilo, -t-butoxilo o -amino.

n representa un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y en el caso en el que n es de 2 a 5, los grupos T pueden ser iguales o diferentes. n es preferiblemente 0, 1 ó 2, más preferiblemente 0 ó 1, e incluso más preferiblemente 1.

Un modo preferible de R¹ es un grupo seleccionado de -3-metoxi-fenilo, -3-hidroxi-fenilo, -4-fluoro-3-hidroxifenilo, -2-fluoro-3-hidroxi-fenilo, -3-hidroximetilfenilo, -3-benciloxi-2,6-difluoro-fenilo, -4-aminometilfenilo, -4-fluoro-3-hidroximetil-fenilo, -N-(2-dimetilamino-etil)-3-carbamoil-fenilo, -N-(2-dimetilamino-etil)-4-carbamoil-fenilo, -N-(2-piridin-3-il-etil)-3-carbamoil-fenilo, N-metil-3-carbamoilfenilo, -3-(2-dimetilamino-etoxicarbonil)-fenilo, -N-(1-metilbutil)-3-carbamoil-fenilo, -3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)carbonil-fenilo, -N-(2-dietilamino-etil)-4-carbamoilfenilo, -3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil-fenilo, N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-carbamoil-fenilo, -piridin-3-ilo, -piridin-4-ilo, -2-amino-piridin-5-ilo, -5-amino-piridin-2-ilo, -2-amino-piperidin-5-ilo, -2-amino-3-metoxi-piperidin-5-ilo, -2-metoxi-piperidin-5-ilo, -2,4-dimetoxi-piperidin-5-ilo o -1H-benzimidazol-5-ilo, más preferiblemente un grupo seleccionado de -3-hidroxi-fenilo, -4-aminometil-fenilo, -2-amino-piperidin-5-ilo, -4-fluoro-3-hidroxi-fenilo, -4-fluoro-3-hidroximetil-fenilo, -2-amino-

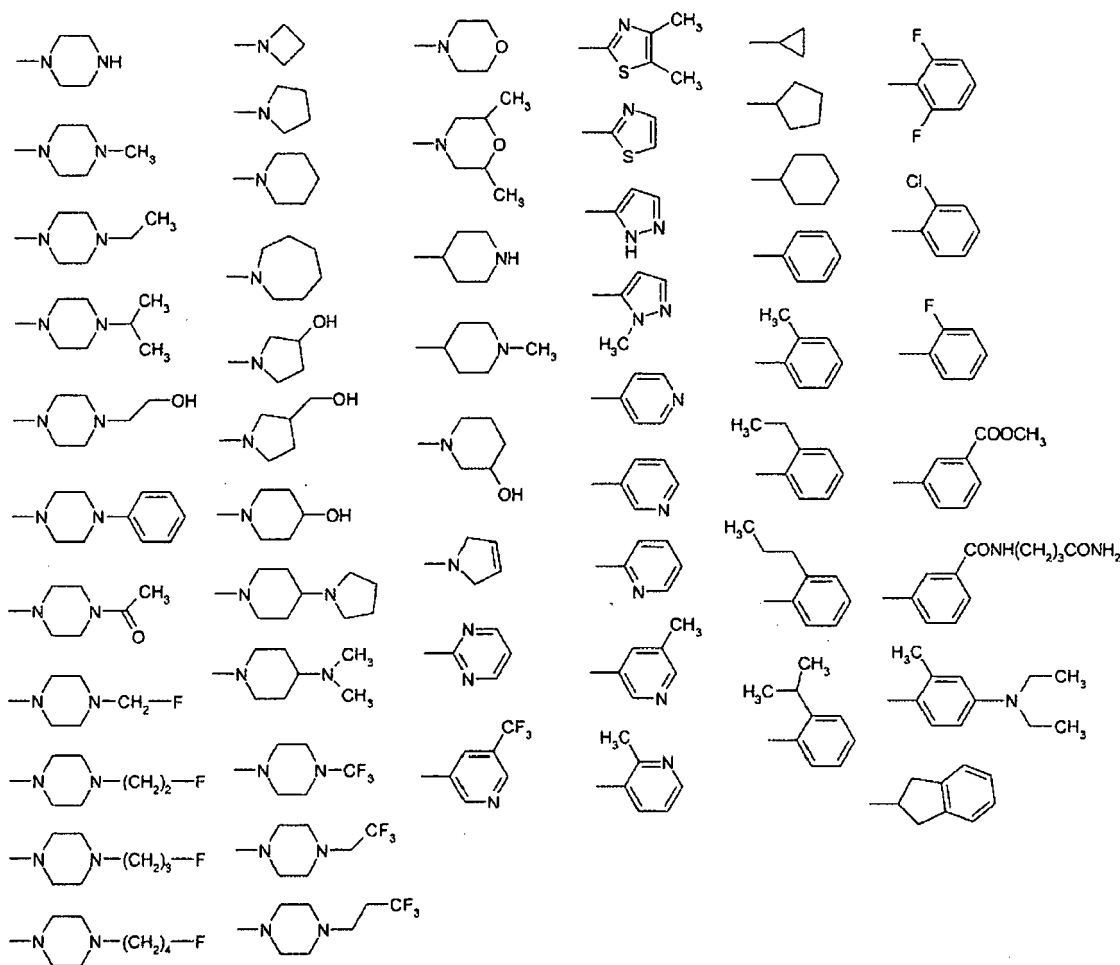
piridin-5-ilo, -5-amino-piridin-2-ilo, -2,4-dimetoxi-piperidin-5-ilo, -1H-bencimidazol-5-ilo, -3-(2-dimetilamino-etoxicarbonil)-fenilo o -N-(2-dimetilamino-etil)-3-carbamoil-fenilo, incluso más preferiblemente un grupo seleccionado de -3-hidroxi-fenilo o -2-amino-pirimidin-5-ilo, y de manera particularmente preferible -2-amino-pirimidin-5-ilo.

5 Además, R, R' y R'' en los grupos A y B anteriormente mencionados pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o -alquilo C₁₋₆, y dicho -alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con un grupo seleccionado de -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -COOH, -COO(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -NHCO(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) o -N(alquilo C₁₋₆)₂. Además, R, R' y R'' en el grupo B pueden ser iguales o diferentes y preferiblemente representan un átomo de hidrógeno o -alquilo C₁₋₆ no sustituido.

10 En los grupos A y B anteriormente mencionados, Cyc representa el anillo hidrocarbonado anteriormente mencionado o el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno anteriormente mencionado, -Cyc es un grupo monovalente derivado del anillo hidrocarbonado o anillo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático o no aromático, monocíclico o bicíclico, y -Cyc- es un grupo divalente derivado del anillo hidrocarbonado o anillo heterocíclico que contiene nitrógeno aromático o no aromático, monocíclico o bicíclico. Dicho anillo hidrocarbonado y dicho anillo heterocíclico que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado de -R (R no es un átomo de hidrógeno en este caso), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -halogeno-alquilo C₁₋₆, átomo de halógeno, -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -NRR' o -SO₂R. Además, los R, R' y R'' de dichos -NRR', -NR'R'' o -CONRR' en el grupo A, grupo B y Cyc anteriormente mencionados también pueden formar un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros junto con un N adyacente. Los ejemplos de este anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros incluyen aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina y azepano. Además, este anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros puede contener además de 1 a 3 de otros heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y este anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros es preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros, ejemplos del cual incluyen imidazolidina, oxazolidina, piperazina y morfolina.

25 Preferiblemente Cyc no está sustituido, o también puede estar sustituido en de 1 a 3 posiciones con -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -O-alquileo C₁₋₆-OH, -O(trifluorometilo), -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-OH, -trifluorometilo, -COO(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)CO(alquilo C₁₋₆), átomo de halógeno, -SO₂(alquilo C₁₋₆) o -CO(alquilo C₁₋₆), y más preferiblemente no sustituido o sustituido en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -metilo, -etilo, -OH, -F, -Cl, -trifluorometilo, -dimetilamino, - hidroximetilo, -metoxilo, -acetilo y -metoxicarbonilo.

35 Los ejemplos preferibles de -Cyc incluyen los grupos indicados a continuación.



Además, los modos preferibles de Cyc en el grupo A como parte de -Z en la fórmula general (I) incluyen anillos hidrocarbonados, ejemplos específicos de los cuales incluyen anillos hidrocarbonados aromáticos tales como benceno o naftaleno; y anillos hidrocarbonados no aromáticos incluyendo anillos hidrocarbonados saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, espiro[2,3]hexano o espiro[3,3]heptano, y anillos hidrocarbonados parcialmente insaturados tales como indano, tetrahidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno o ciclohexeno. Los ejemplos preferibles de anillos hidrocarbonados incluyen benceno, naftaleno y ciclopropano, y más preferiblemente benceno. Además, los ejemplos específicos de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen anillos heterocíclicos aromáticos tales como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina o pteridina, y anillos heterocíclicos no aromáticos tales como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Los ejemplos preferibles de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina y azepano, mientras que los ejemplos particularmente preferibles incluyen anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina y azepano. Los modos más preferibles del anillo hidrocarbonado y el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno en Cyc incluyen grupos monovalentes o divalentes derivados de benceno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, indano, azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, pirrol, dihidropirrol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina o azepano, y los modos incluso más preferibles incluyen grupos monovalentes o divalentes derivados de benceno, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina o azepano.

Además, los ejemplos específicos de modos preferibles de Cyc en el grupo B como parte de -T en la fórmula general (I) incluyen anillos hidrocarbonados incluyendo anillos hidrocarbonados aromáticos tales como benceno o naftaleno; y anillos hidrocarbonados no aromáticos incluyendo anillos hidrocarbonados saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, espiro[2,3]hexano o espiro[3,3]heptano, y anillos hidrocarbonados parcialmente insaturados tales como indano, tetrahidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno o ciclohexeno. Los ejemplos preferibles de anillos hidrocarbonados incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, benceno, naftaleno e indano, y más preferiblemente benceno. Además, los ejemplos específicos de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen anillos heterocíclicos aromáticos tales como pirrol, pirazol,

imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina o pteridina, y anillos heterocíclicos no aromáticos tales como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, 2,5-dihidropirrol, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Los ejemplos preferibles de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno monocíclico, y dichos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno monocíclicos son tal como se definió anteriormente. Los ejemplos preferibles de anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno incluyen azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, pirrol, dihidropirroles tales como 2,5-dihidropirrol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina y azepano, y se prefieren grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno derivados de los mismos. Los modos más preferibles de estos Cyc incluyen grupos monovalentes o divalentes derivados de benceno, aziridina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina o piperidina.

Los ejemplos preferibles de Cyc en el grupo A anteriormente mencionado o bien no están sustituidos o bien pueden estar sustituidos respectivamente además en de 1 a 3 posiciones con -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -O-alquileo C₁₋₆-OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-OH, -fluoro alquilo C₁₋₆, -COO(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂ (alquilo C₁₋₆) o -CO(alquilo C₁₋₆).

Los ejemplos preferibles de Cyc en el grupo B anteriormente mencionado o bien no están sustituidos o bien pueden estar sustituidos respectivamente además en de 1 a 3 posiciones con -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ o -CO(alquilo C₁₋₆), mientras que los ejemplos más preferibles o bien no están sustituidos o bien están sustituidos además en de 1 a 3 posiciones con -OH, -metilo, -etilo, -dimetilamino, -hidroximetilo o -acetilo.

Además, en los grupos A y B anteriormente mencionados, -alquileo C₁₋₆ puede estar sustituido en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) o -N(alquilo C₁₋₆)₂.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención, los ejemplos preferibles de un aspecto de los compuestos incluyen compuestos que tienen las siguientes combinaciones de sustituyentes:

X es un enlace sencillo, -CO- o -CS-;

Y es un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, tiazol o imidazol;

Z es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del siguiente grupo A':

grupo A': -alquilo C₁₋₆, -piperazinilo, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinilo, -dihidropirrolilo, -alquileo C₁₋₆-OH, -alquileo C₁₋₆-COOH, -alquileo C₁₋₆-COOCH₃, -alquileo C₁₋₆-CONH₂, -alquileo C₁₋₆-N(CH₃)₂, -alquileo C₁₋₆-(fenilo), -alquileo C₁₋₆-(naftilo), -átomo de flúor, -alquileo C₁₋₆-(piperazinilo), -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(piperazinilo), -CO-(morfolilo), -CO-((piridil)piperazinilo), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-alquileo C₁₋₆-(piridilo), -OH, -trifluorometoxilo, -O-alquileo C₁₋₆-N(CH₃)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NR-alquileo C₁₋₆-N(CH₃)₂, -NR-alquileo C₁₋₆-(morfolino), -NR-alquileo C₁₋₆-(ciclopropilo), -NR-alquileo C₁₋₆-(fenilo), -NR-((piperazinil)fenilo), -NR-(fenil)-CO-(piperazinilo), -NR-alquileo C₁₋₆-OH, -NR-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -S-alquileo C₁₋₆-NRCOCH₃ y -S-alquileo C₁₋₆-CONH₂ (los -piperazinilo, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinilo, -dihidropirrolilo, -fenilo y -naftilo anteriores pueden estar sustituidos respectivamente además con -OH, -metilo, -etilo, -n-propilo, -isopropilo, -trifluorometilo, -2-fluoroetilo, -2,2,2-trifluoroetilo, -3,3,3-trifluoropropilo, -4-fluorobutilo, -dimetilamino, hidroximetilo, -acetilo o -fenilo);

R¹ es R_{1a}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c2}, R_{1e} o R_{1f}, y A₃ es S u O en este caso;

n es 0, 1 ó 2;

m es 1; y

T representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del siguiente grupo B':

grupo B': -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-OH, -alquileo C₁₋₆-NH₂, -alquileo C₁₋₆-CONH(alquilo C₁₋₆), -OH, -O'-alquilo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆-(grupo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno), -O-alquileo C₁₋₆-(fenilo), -OCOCH₃, -O-CONH(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -átomo de flúor, -COO(alquilo C₁₋₆), -COO-alquileo C₁₋₆-OH, -COO-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -COO-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -CON(alquilo C₁₋₆)(fenilo), -CON(alquilo C₁₋₆)(cicloalquilo C₃₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)(ciclopropilmetilo), -CONR-alquileo C₁₋₆-OH, -CONR-alquileo C₁₋₆-OCH₃, -CONR-alquileo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -CONR-alquileo C₁₋₆-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-alquileo C₁₋₆-(anillo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno), -CN, -NH-NH₂, y -NHSO₂CH₃ (el anillo monocíclico heterocíclico que contiene nitrógeno anterior es un anillo heterocíclico monocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que puede contener además un átomo de oxígeno o un átomo de azufre además de un átomo de nitrógeno, y puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. El anillo monocíclico

heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido respectivamente además con -OH, -metilo, -etilo, -dimetilamino, -hidroximetilo, -acetilo, -fenilo o -pirrolidinilo).

5 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención, los ejemplos preferibles de otro aspecto de los compuestos incluyen compuestos que tienen las siguientes combinaciones de sustituyentes:

10 compuestos en los que X es un grupo de unión seleccionado de -CO-, -CS-, -SO₂- o -CH₂-; Y es un enlace sencillo; y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de -alquilo C₁₋₆-, -Cyc-, -OR-, -NRR', -NR-Cyc-, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-, -COOR-, -alquileo C₁₋₆-COOR-, -alquileo C₁₋₆-CONRR' o -alquileo C₁₋₆-NRR' (más preferiblemente Z es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de -metilo, -etilo, -t-butilo, -fenilo, -piridilo, -NH-alquilo C₁₋₆-, -N(alquilo C₁₋₆)₂-, -NH-(fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de -F, -CF₃ o -metilo), -O-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂-, -alquileo C₁₋₆-COOH-, -alquileo C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆ o -COO-alquilo C₁₋₆); y

15 compuestos en los que X es un grupo de unión seleccionado de -CO- o -CS-; Y es un enlace sencillo; y Z es un grupo seleccionado de -Cyc-, -alquileo C₁₋₆-Cyc-, -alquileo C₁₋₆-CO-Cyc-, -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-Cyc-, -alquileo C₁₋₆-SO₂-Cyc-, -NRCO-Cyc-, -NRCO-alquileo C₁₋₆-Cyc-, -NR-Cyc-, -NR-Cyc-Cyc-, -NR-Cyc-CO-Cyc-, NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc-, -NR-Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc-, -NR-Cyc-NR'-Cyc-, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc-, -NR-Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc o -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc.

20 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención, todavía otro aspecto de los compuestos contiene preferiblemente al menos un anillo hidrocarbonado aromático o anillo heterocíclico aromático en una cadena lateral en -X-Y-Z. Los ejemplos de anillos hidrocarbonados aromáticos incluyen benceno y naftaleno, mientras que los ejemplos de anillos heterocíclicos aromáticos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, benzotiofeno, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina y pteridina. Los ejemplos preferibles incluyen benceno, pirazol, tiazol, imidazol, piridina, pirimidina y bencimidazol, mientras que los ejemplos más preferibles incluyen benceno, piridina y pirimidina. El anillo aromático es monovalente en el caso de estar ubicado en el extremo de la cadena lateral representada por -X-Y-Z, y divalente en el caso de estar ubicado en una posición intermedia en la cadena lateral.

25 Los ejemplos de aspectos preferibles de -X-Y-Z que satisfacen estas condiciones incluyen compuestos que tienen las combinaciones de sustituyentes indicadas a continuación:

30 [patrón 1]

35 X es un enlace sencillo o un grupo de unión seleccionado de -CO- o -CS-;

40 Y es un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno o benzotiofeno, y preferiblemente benceno, piridina o pirimidina; y

Z es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de grupo A (en el que el grupo A es el mismo que se definió anteriormente);

45 mientras que un patrón que es más preferible que el patrón 1 es de modo que:

X es un enlace sencillo;

50 Y es un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina o pirimidina; y

Z es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de grupo A (en el que el grupo A es el mismo que se definió anteriormente);

55 [patrón 2]

X es un grupo de unión seleccionado de -CO- o -CS-;

Y es un enlace sencillo; y

60 Z es un sustituyente seleccionado de grupo A₀:

(grupo A₀: -Cyc,

- alquileo C₁₋₆-Cyc,

65 - alquileo C₁₋₆-CO-Cyc,

- alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 5 - alquileo C₁₋₆-SO₂-Cyc,
- NRCO-Cyc,
- NRCO-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 10 - NR-Cyc,
- NR-Cyc-Cyc,
- NR-Cyc-CO-Cyc,
- 15 - NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc,
- NR-Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc,
- 20 - NR-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc, y
- 25 - NR-alquileo C₁₋₆-Cyc;

30 y en este caso, dicho Cyc es preferiblemente un anillo hidrocarbonado aromático o anillo heterocíclico aromático, y cuando hay 2 Cyc presentes en un sustituyente del grupo A o el grupo A₀, al menos uno es preferiblemente un anillo hidrocarbonado aromático o anillo heterocíclico aromático, y más preferiblemente, -Cyc- es un anillo hidrocarbonado aromático y -Cyc es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno).

35 Los ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención y sales de los mismos incluyen los compuestos descritos a continuación y los compuestos descritos en las siguientes tablas (incluyendo las formas libres y sales de los mismos). Sin embargo, la presente invención no debe limitarse a estos ejemplos.

- 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-01);
- 40 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-02);
- 5-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-03);
- 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-04);
- 45 7-(1H-indazol-5-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-05);
- 7-(1H-bencimidazol-5-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-06);
- 50 4-(3-metoxi-fenil)-7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-07);
- 4-(3-metoxi-fenil)-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-08);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-09);
- 55 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-10);
- 5-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-11);
- 60 sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-12);
- 3-[7-(1H-indazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-13);
- 65 3-[7-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-14);

- 3-(7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-15);
- 3-[7-(2-metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-16);
- 5 3-[7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-17);
- 3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonnitrilo (A-18);
- 10 3-[7-(2-metil-quinolin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-19);
- 3-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-20);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-21);
- 15 3-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-22);
- 3-[7-(2,4-dimetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-23);
- 20 3-[7-(3-dimetilamino-propil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-24);
- 3-[7-(4-isopropil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-25);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(3-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-26);
- 25 sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-27);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-28);
- 30 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-29);
- 3-[7-(5-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-30);
- 35 sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-31);
- sal de ácido trifluoroacético de 2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-32);
- 40 sal de ácido trifluoroacético de 2-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-33);
- 45 2-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-34);
- 2-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-35);
- 50 3-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ol (A-36);
- 2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-37);
- 2-morfolin-4-il-4-piridin-3-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-38);
- 55 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (A-39);
- N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (A-40);
- 60 3-[7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-41);
- 3-[7-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-42);
- 3-[7-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-43);
- 65 3-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-44);

- 3-(7-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-45);
- 5 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-46);
- 3-[7-(4-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-47);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (A-48);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-tiazol-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-49);
- 15 3-[7-(4-metanosulfonil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-50);
- 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonamida (A-51);
- 20 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-benzotiazol-6-il-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-52);
- 3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonamida (A-53);
- 25 3-(2-morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-54);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-01);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-02);
- 30 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-03);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-04);
- 35 4-metoxi-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-05);
- 2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-06);
- 2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-07);
- 40 4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-08);
- 4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-09);
- 45 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-10);
- 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-11);
- éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (B-12);
- 50 clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (B-13);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (B-14);
- 55 clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (B-15);
- 4-(3-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-16);
- 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-17);
- 60 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-18);
- N-[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanosulfonamida (B-19);
- 65 [2,6-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-20);

- 4-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-21);
- 4-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-22);
- 5 [3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-23);
- 4-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-24);
- 4-(3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-25);
- 10 2,4-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-26);
- 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-27);
- 15 2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-28);
- 2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-29);
- [4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-30);
- 20 [4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-31);
- clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencilamina (B-32);
- 25 clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencilamina (B-33);
- 2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoniitrilo (B-34);
- [2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-35);
- 30 [3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-36);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-37);
- 35 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-38);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-39);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-40);
- 40 2-morfolin-4-il-4-fenil-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-41);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-42);
- 45 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-43);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-44);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ol (B-45);
- 50 3-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-46);
- 3-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (B-47);
- 55 4-(3-metoxi-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-48);
- 7-(4-metoxi-bencil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-49);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (B-50);
- 60 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (B-51);
- 2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-52);
- 65 2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-53);

ES 2 657 635 T3

- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-54);
6-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilamina (B-55);
- 5 4-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(etilaminocarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-01);
1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-02);
[4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-03);
10 [4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-04);
1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]propan-1-ona (C-05);
15 1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (C-06);
4-(3-t-butoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-07);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-08);
20 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldehído (C-09);
3-(7-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-10);
25 3-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-11);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-2-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-12);
éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-acético (C-13);
30 3-(7-bencenosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-14);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tiofeno-2-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-15);
35 3-[7-(3-metoxi-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-16);
fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-17);
(2,4-difluorofenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-
40 18);
p-tolilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-19);
(4-trifluorometilfenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico
45 (C-20);
3-[7-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-21);
3-[7-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-22);
50 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-sulfonil]-benzonitrilo (C-23);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-3-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-24);
55 3-[7-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-25);
3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C- 26);
3-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C- 27);
60 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C- 28);
[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-p-tolil-metanona (C-29);
65 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-m-tolil-metanona (C-30);

- [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (C-31);
 2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-32);
- 5 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenil-propan-1-ona (C-33);
 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (C-34);
 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fenil-etanona (C-35);
- 10 N-{4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-fenil}-acetamida (C-36);
 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-metanona (C-37);
- 15 (2,4-difluoro-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-38);
 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-4-il-metanona (C-39);
 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-o-tolil-metanona (C-40);
- 20 (4-terc-butil-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-41);
 sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-benzonitrilo (C-42);
- 25 sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il-metanona (C-43);
 sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-1-il-metanona (C-44);
- 30 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona (C-45);
 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-pentan-1-ona (C-46);
- 35 éster metílico del ácido 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (C-47);
 éster metílico del ácido 5-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-oxo-pentanoico (C-48);
- 40 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-heptan-1-ona (C-49);
 sal de ácido trifluoroacético de isopropilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-50);
- 45 sal de ácido trifluoroacético de fenetil-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-51);
- 50 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-naftalen-1-il-etanona (C-52);
 sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiofen-2-il-metanona (C-53);
- 55 sal de ácido trifluoroacético de benzo[b]tiofen-2-il-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-54);
 sal de ácido trifluoroacético de metilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (C-55);
- 60 sal de ácido trifluoroacético de butilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (C-56);
 3-[7-(butano-1-sulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-57);
- 65 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (D-01);

- 5-(7-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-02);
- 5 etilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-03);
- 5-(7-etil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-04);
- 5-(7-bencil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-05);
- 10 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ona (D-06);
- terc-butilamida del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridina-2-carboxílico (D-07);
- 15 éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-08);
- sal de sodio del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-09);
- 20 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida (D-10);
- 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona (D-11);
- 25 éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxobutírico (D-12);
- isopropilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-13);
- 30 etilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-tiocarboxílico (D-14);
- éster etílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-15);
- 35 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-16);
- [5-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-17);
- 40 [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-18);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-19);
- 45 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21);
- 50 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-22);
- 55 [4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-23);
- [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-24);
- 60 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-25);
- 65 5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-26);

- [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-metanona (D-27);
- fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-28);
- 5 éster etílico del ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-29);
- éster etílico del ácido 3-[[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-propionico (D-30);
- 10 carbamoilmetil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-31);
- 15 (2-carbamoiletil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-32);
- ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-33);
- 20 ácido 3-[[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-propionico (D-34);
- ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-35);
- 25 5-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-36);
- 5-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-37);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butiramida (D-38);
- 30 éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-39);
- éster alílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-40);
- 35 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida (D-41);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-42);
- 40 N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-43);
- N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (D-44);
- 45 N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-45);
- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-46);
- 50 (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-47);
- N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48);
- 55 5-{7-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-49);
- 5-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-50);
- 60 5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-51);
- éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-52);
- 65 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-ilmetanona (D-53);

- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-54);
- 5 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida (D-55);
- éster etílico del ácido 4-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-benzoico (D-56);
- 10 5-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-57);
- 5-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-58);
- 15 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-59);
- [3-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-60);
- 20 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-61);
- 5-{7-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-62);
- 25 5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-63);
- 30 [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-il-metanona (D-64);
- (4-piridin-3-ilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-65);
- 35 (4-piridin-4-ilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-66);
- piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-67);
- 40 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-68);
- 45 5-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69);
- 1-(4-{4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-70);
- 50 5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-71);
- 5-{7-[6-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-72);
- 55 {5'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (D-73);
- 60 N-[4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-74);
- 4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (D-75);
- 65 [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-76);

- (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-77);
- 5 (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-78);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona (D-79);
- 10 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (D-80);
- 15 [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-81);
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-82);
- 20 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-83);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-benzamida (D-84);
- 25 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-morfolin-4-il-metanona (D-85);
- 5-{7-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-86);
- 30 5-{7-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-87);
- (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-88);
- 35 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona (D-89);
- 40 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona (D-90);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida (D-91);
- 45 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida (D-92);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-93);
- 50 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-94);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-95);
- 55 5-{7-[3-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-96);
- 60 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-97);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (D-98);
- 65 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidroxi-etil)-

- bencenosulfonamida (D-99);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidroxi-etil)-
bencenosulfonamida (D-100);
- 5 [3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-101);
- 10 [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-102);
- [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-103);
- 15 [4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-104);
- (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-105);
- 20 [3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-106);
- (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[-2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-107);
- 25 [4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-108);
- 30 1-(4-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-109);
- 5-[2-morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-110);
- 35 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-111);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-112);
- 40 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (D-113);
- 5-[7-(1-benciloximetil-1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-114);
- 45 5-[7-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-115);
- N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetilpropan-1,3-diamina (D-116);
- 50 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-117);
- 55 2-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-118);
- 2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-119);
- 60 {2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-120);
- 65 {2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-121);

- {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-122);
- 5 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-123);
- 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-124);
- 10 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-125);
- 5-[2-morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-126);
- 15 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-sulfanil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-il-metanona (D-128);
- 20 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-129);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil]-[4-(2-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-130);
- 25 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-131);
- 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-132);
- 30 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-133);
- 1-[4-(2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-134);
- 35 [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-135);
- 5-(7-{3-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-136);
- 40 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona (D-137);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-[4-etil-piperazin-1-il]-metanona (D-138);
- 45 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139);
- 50 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-[4-metil-piperazin-1-il]-metanona (D-140);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-piperazin-1-il-metanona (D-141);
- 55 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil]-[4-metil-piperazin-1-il]-metanona (D-142);
- 1-[4-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-143);
- 60 5-(7-{4-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-144);
- 65 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-145);

- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona (D-146);
- 5 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-147);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-148);
- 10 5-{7-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-149);
- 15 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-150);
- 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-151);
- 20 2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-152);
- {3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-153);
- 25 metil-(3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-154);
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-155);
- 30 1-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-bencil}-piperazin-1-il)-etanol (D-156);
- 35 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-157);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona (D-158);
- 40 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-159);
- metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-160);
- 45 metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-161);
- 50 {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-162);
- metil-fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-163);
- 55 5-{7-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-164);
- 60 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-165);
- 2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-166);
- 65 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167);

- 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168);
- 5 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-169);
- 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-170);
- 10 2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-171);
- 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-172);
- 15 5-[7-(2-fluoro-5-morfolin-4-il-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-173);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-174);
- 20 5-{7-[2-fluoro-4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-175);
- 5-{7-[2-metil-4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-176);
- 25 metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-177);
- 30 5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-178);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-benzamida (D-179);
- 35 o-tolilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-180);
- (2-isopropilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-181);
- 40 2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-182);
- 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-183);
- 45 2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-184);
- 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-185);
- 50 2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-186);
- 55 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-187);
- 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-188);
- 60 3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-189);
- 65 3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-190);

- 3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-191);
- 5 3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-192);
- 5-[7-(4-metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-193);
- 10 (4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-194);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-195);
- 15 5-{7-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-196);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-197);
- 20 5-{7-[2-fluoro-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-198);
- 25 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-il-metanona (D-199);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-200);
- 30 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-201);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-202);
- 35 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-203);
- 40 5-[7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-204);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-205);
- 45 {4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-206);
- {4-[metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-207);
- 50 [4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-208);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-209);
- 55 o-tolilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-210);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-211);
- 60 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-212);
- (2-etil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-213);
- 65

- (2-propil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-214);
- 5 (2,6-difluorofenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-215);
- fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-216);
- 10 (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-217);
- [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-218);
- 15 [2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-219);
- [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-220);
- 20 [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-221);
- (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-222);
- 25 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-223);
- 30 [5-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-224);
- (2,6-difluorofenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-225);
- 35 metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-226);
- 40 metil-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-227);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona (D-228);
- 45 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D-229);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-230);
- 50 [4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-231);
- [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-232);
- 55 [3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-233);
- 60 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzonitrilo (D-234);
- [3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-235);
- 65 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-236);

- (2-metil-5- morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-237);
- 5 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-238);
- [5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-239);
- 10 (2-metil-4- morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-240);
- [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-241);
- 15 [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-242);
- [2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-243);
- 20 [2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-244);
- 25 [3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-245);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (D-246);
- 30 [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-247);
- 35 5-{7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-248);
- 5-{7-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-249);
- 40 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-250);
- [4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-251);
- 45 [2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-252);
- [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-253);
- 50 [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-254);
- 55 [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-255);
- [2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-256);
- 60 [2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-257);
- 65 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (D-258);

- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-metil-benzamida (D-259);
- 5 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D- 260);
4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D- 261);
- 10 bencil-metilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-262);
metilfenetil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-263);
- 15 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-264);
- 20 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)-metanona (D-265);
5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-266);
- 25 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-pirrolidih-1-il-metanona (D-267);
{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-piperidin-1-il-metanona (D-268);
- 30 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico (D-269);
- 35 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-tiazol-2-ilbenzamida (D-270);
4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-271);
- 40 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-azepan-1-il-metanona (D-272);
(2,6-difluoro-4- morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-273);
- 45 (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-274);
(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-275);
- 50 (4-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-276);
N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-isonicotinamida (D-277);
- 55 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-metanona (D-278);
- 60 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-iletíl)-benzamida (D-279);
(2-metil-2Hpirazol-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-280);
- 65 (5-metil-2- fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-281);

- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (D-282);
- 5 (2,6-dimetilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-283);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-metanona (D-284);
- 10 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-285);
- 15 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-286);
- 3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-287);
- 20 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-288);
- [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-289);
- 25 [5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-290);
- 30 [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-291);
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-292);
- 35 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-293);
- {2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-294);
- 40 metil-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-295);
- 45 5-(7-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-296);
- metil-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-297);
- 50 metil-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-298);
- (4-dietilamino-2-metil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-299);
- 55 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-300);
- 60 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-301);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-(2-piridin-3-iletil)-benzamida (D-302);
- 65 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-303);

- 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin,4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-(2-piridin-3-iletíl)-benzamida (D-304);
- 5 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-305);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-(2-piridin-3-iletíl)-benzamida (D-306);
- 10 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)-metanona (D-307);
- 15 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-308);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-309);
- 20 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-310);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-311);
- 25 (4-metilbifenil-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-312);
- 30 (2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-313);
- 5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-314);
- 35 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-315);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-316);
- 40 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-317);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-318);
- 45 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-piridin-3-iletíl)-benzamida (D-319);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-320);
- 50 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-321);
- 55 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-322);
- 5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-ilamina (D-323);
- 60 {6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-324);
- 5-{7-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-325);
- 65 5-{7-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-

- ilamina (D-326);
- 5- $\{2\text{-morfolin-4-il-7-[4-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-327);
- 5- $\{7-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-328);
- 5- $\{7-[4-(2\text{-fluoroetil})\text{-piperazin-1-ilmetil}-fenil]-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-329);
- 5- $\{7-[4-(4\text{-fluorobutil})\text{-piperazin-1-ilmetil}-fenil]-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-330);
- 5- $\{2\text{-morfolin-4-il-7-[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-ilmetil}-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-332);
- 5- $\{7-[6-(4\text{-metil-piperazin-1-ilmetil})\text{naftalen-2-il}]-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-333);
- 5- $\{7-[4-(4\text{-etil-piperazin-1-ilmetil}-fenil)-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-334);
- 5- $\{7-(2\text{-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil})-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}\}$ -pirimidin-2-ilamina (D-335);
- 4-(3-etilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (E-01);
- 4-(3-metilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (E-02);
- 4-(3-acetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (E-03);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(2-piridin-2-iletoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (E-04);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(3-piridin-3-il-propoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (E-05);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (E-06);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (E-07);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilamina (E-08);
- N-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)bencil]acetamida (E-9);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-ilmetilfenol (E-10);
- 2-dietilaminometil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenol (E-11);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-piperidin-1-ilmetil-fenol (E-12);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (F-01);
- éster metílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-01);
- éster metílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-02);
- ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-03);
- ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-04);
- N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-05);
- N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-06);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-07);

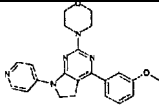
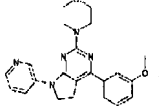
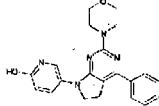
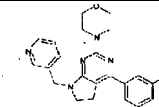
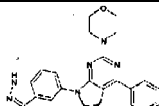
- N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-08);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-09);
- 5 N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-10);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-11);
- 10 N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-12);
- N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-13);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-14);
- 15 N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-15);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-16);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-17);
- 20 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-18);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-19);
- 25 N-bencil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-20);
- N-(2-metoxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-21);
- N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-22);
- 30 N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-23);
- N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-24);
- 35 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenetil-benzamida (G-25);
- N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-26);
- 40 éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-27);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-28);
- 45 clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-29);
- N-(2-dimetilamino-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-30);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-31);
- 50 éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-32);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-33);
- 55 N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-34);
- N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-35);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-36);
- 60 éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-37);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de N,N-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-38);

- sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-39);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-40);
- sal de ácido trifluoroacético de N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-41);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-42);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-43);
- 15 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-44);
- N-(2-metoxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-45);
- 20 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (G-46);
- N-(3-hidroxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-47);
- N-(1-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-48);
- 25 N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-49);
- (4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-50);
- 30 (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-51);
- N-(3,3-dimetil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-52);
- 35 N-ciclopropilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-53);
- N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-54);
- 40 N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-55);
- N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-56);
- 45 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-57);
- N-ciclohexilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-58);
- N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-59);
- 50 sal de ácido trifluoroacético de N-isopropil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-60);
- sal de ácido trifluoroacético de N-isobutil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-61);
- 55 N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-62);
- sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-63);
- 60 N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-64);
- azetidín-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-65);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de (4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-66);

- d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-66);
- N,N-dietil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-67);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de ((R)-2-hidroxiometil-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-68);
- [3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (G-69);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-70);
- 15 N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-71);
- (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-72);
- 20 [3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona (G-73);
- N-ciclohexil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-74);
- (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-75);
- 25 sal de ácido trifluoroacético de N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-76);
- 30 sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-77);
- azetidín-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-78);
- 35 N-(3-hidroxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-79);
- N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-80);
- 40 sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-81);
- 45 N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-82);
- (4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-83);
- 50 sal de ácido trifluoroacético de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-84);
- N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-85);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-il-metil-benzamida (G-86);
- (4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-87);
- 55 sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-88);
- 60 N-(2-dimetilamino-etil)-sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-89);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-90);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-91);
- 65 N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-92);

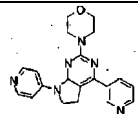
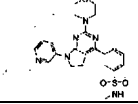
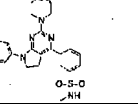
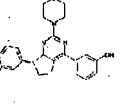
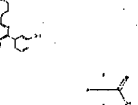
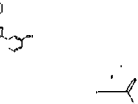
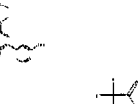
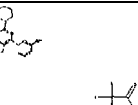
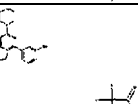
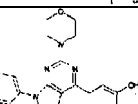
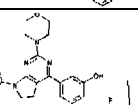
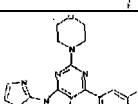
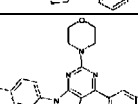
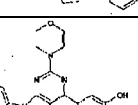
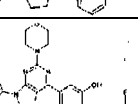
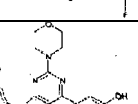
- N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-93);
- (3-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-94);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de 7-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (H-01);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-02);
- 3-(7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-03);
- 15 3-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-04);
- 4'-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (H-05);
- 20 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (H-06);
- 1-(4-{4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (H-07);
- 25 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-08);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-09);
- 30 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-10);
- 4'-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ol (H-11);
- 35 3-{7-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-12);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-13);
- 40 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-14);
- 45 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-15);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-16);
- 50 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-17);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-18);
- 55 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclohexilmetil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-19);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-20);
- 60 3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-21);
- 3-(7-{2-[metil-(3-metil-butil)-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-22);
- 65 1-{4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol (H-23);

- sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-24);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-25);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-26);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-27);
- 15 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(indan-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-28);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-29);
- 20 sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-ciclohexilamino-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-30);
- 5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-31);
- 25 5-[7-(2-dimetilaminoetoxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-32);
- N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetilpropan-1,3-diamina (H-33);
- 30 5-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-34);
- 35 {4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (H-35);
- 5-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-36);
- 40 N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-01).

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-A-01	(A-01)	
Ejemplo 1-A-02	(A-02)	
Ejemplo 1-A-03	(A-03)	
Ejemplo 1-A-04	(A-04)	
Ejemplo 1-A-05	(A-05)	

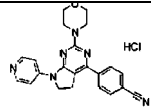
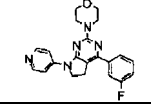
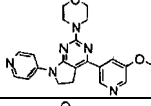
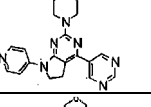
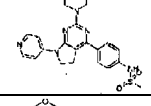
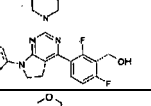
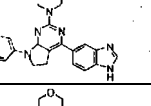
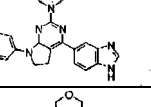
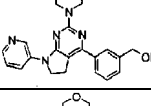
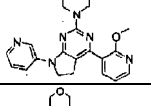
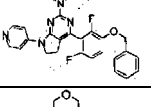
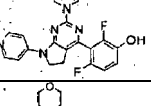
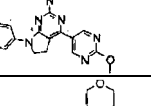
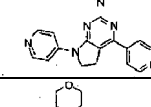
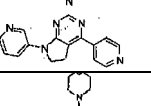
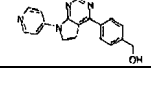
Ejemplo 1-A-06	(A-06)	
Ejemplo 1-A-07	(A-07)	
Ejemplo 1-A-08	(A-08)	
Ejemplo 1-A-09	(A-09)	
Ejemplo 1-A-10	(A-10)	
Ejemplo 1-A-11	(A-11)	
Ejemplo 1-A-12	(A-12)	
Ejemplo 1-A-13	(A-13)	
Ejemplo 1-A-14	(A-14)	
Ejemplo 1-A-15	(A-15)	
Ejemplo 1-A-16	(A-16)	
Ejemplo 1-A-17	(A-17)	
Ejemplo 1-A-18	(A-18)	
Ejemplo 1-A-19	(A-19)	
Ejemplo 1-A-20	(A-20)	
Ejemplo 1-A-21	(A-21)	

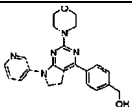
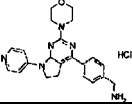
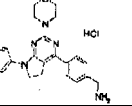
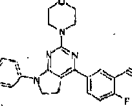
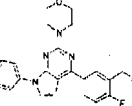
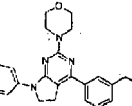
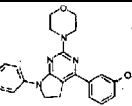
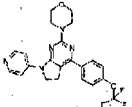
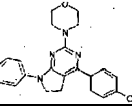
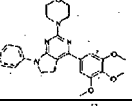
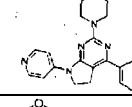
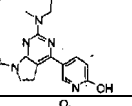
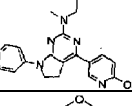
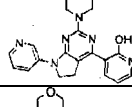
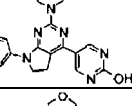
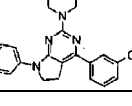
Ejemplo 1-A-22	(A-22)	
Ejemplo 1-A-23	(A-23)	
Ejemplo 1-A-24	(A-24)	
Ejemplo 1-A-25	(A-25)	
Ejemplo 1-A-26	(A-26)	
Ejemplo 1-A-27	(A-27)	
Ejemplo 1-A-28	(A-28)	
Ejemplo 1-A-29	(A-29)	
Ejemplo 1-A-30	(A-30)	
Ejemplo 1-A-31	(A-31)	
Ejemplo 1-A-32	(A-32)	
Ejemplo 1-A-33	(A-33)	
Ejemplo 1-A-34	(A-34)	
Ejemplo 1-A-35	(A-35)	
Ejemplo 1-A-36	(A-36)	
Ejemplo 1-A-37	(A-37)	

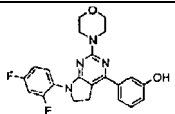
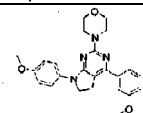
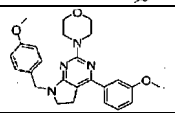
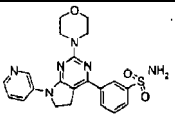
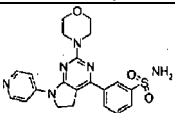
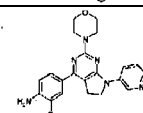
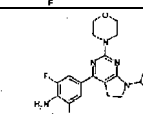
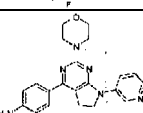
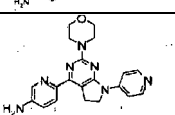
Ejemplo 1-A-38	(A-38)	
Ejemplo 1-A-39	(A-39)	
Ejemplo 1-A-40	(A-40)	
Ejemplo 1-A-41	(A-41)	
Ejemplo 1-A-42	(A-42)	
Ejemplo 1-A-43	(A-43)	
Ejemplo 1-A-44	(A-44)	
Ejemplo 1-A-45	(A-45)	
Ejemplo 1-A-46	(A-46)	
Ejemplo 1-A-47	(A-47)	
Ejemplo 1-A-48	(A-48)	
Ejemplo 1-A-49	(A-49)	
Ejemplo 1-A-50	(A-50)	
Ejemplo 1-A-51	(A-51)	
Ejemplo 1-A-52	(A-52)	
Ejemplo 1-A-53	(A-53)	

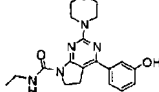
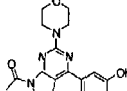
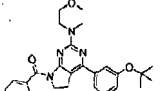
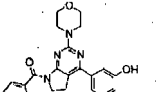
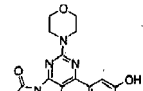
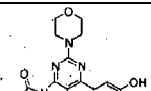
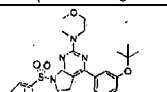
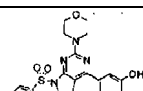
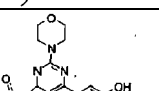
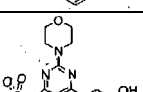
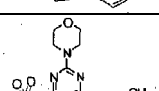
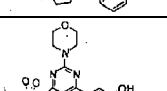
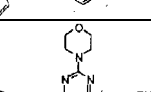
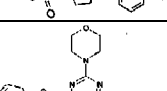
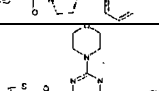
Ejemplo 1-A-54	(A-54)	
----------------	--------	--

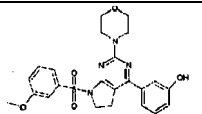
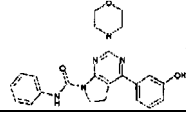
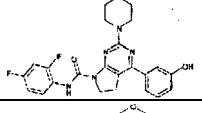
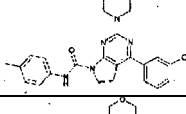
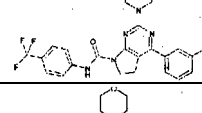
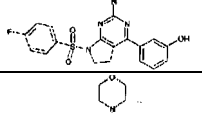
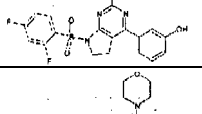
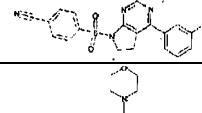
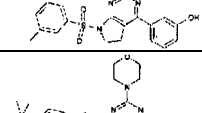
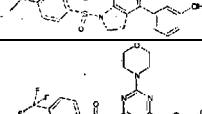
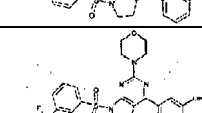
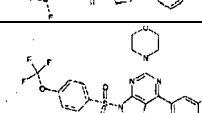
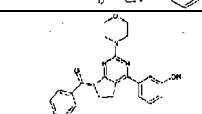
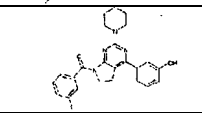
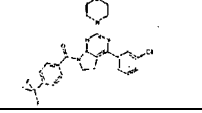

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-B-01	(B-01)	
Ejemplo 1-B-02	(B-02)	
Ejemplo 1-B-03	(B-03)	
Ejemplo 1-B-04	(B-04)	
Ejemplo 1-B-05	(B-05)	
Ejemplo 1-B-06	(B-06)	
Ejemplo 1-B-07	(B-07)	
Ejemplo 1-B-08	(B-08)	
Ejemplo 1-B-09	(B-09)	
Ejemplo 1-B-10	(B-10)	
Ejemplo 1-B-11	(B-11)	
Ejemplo 1-B-12	(B-12)	
Ejemplo 1-B-13	(B-13)	
Ejemplo 1-B-14	(B-14)	

Ejemplo 1-B-15	(B-15)	
Ejemplo 1-B-16	(B-16)	
Ejemplo 1-B-17	(B-17)	
Ejemplo 1-B-18	(B-18)	
Ejemplo 1-B-19	(B-19)	
Ejemplo 1-B-20	(B-20)	
Ejemplo 1-B-21	(B-21)	
Ejemplo 1-B-22	(B-22)	
Ejemplo 1-B-23	(B-23)	
Ejemplo 1-B-24	(B-24)	
Ejemplo 1-B-25	(B-25)	
Ejemplo 1-B-26	(B-26)	
Ejemplo 1-B-27	(B-27)	
Ejemplo 1-B-28	(B-28)	
Ejemplo 1-B-29	(B-29)	
Ejemplo 1-B-30	(B-30)	

Ejemplo 1-B-31	(B-31)	
Ejemplo 1-B-32	(B-32)	
Ejemplo 1-B-33	(B-33)	
Ejemplo 1-B-34	(B-34)	
Ejemplo 1-B-35	(B-35)	
Ejemplo 1-B-36	(B-36)	
Ejemplo 1-B-37	(B-37)	
Ejemplo 1-B-38	(B-38)	
Ejemplo 1-B-39	(B-39)	
Ejemplo 1-B-40	(B-40)	
Ejemplo 1-B-41	(B-41)	
Ejemplo 1-B-42	(B-42)	
Ejemplo 1-B-43	(B-43)	
Ejemplo 1-B-44	(B-44)	
Ejemplo 1-B-45	(B-45)	
Ejemplo 1-B-46	(B-46)	

Ejemplo 1-B-47	(B-47)	
Ejemplo 1-B-48	(B-48)	
Ejemplo 1-B-49	(B-49)	
Ejemplo 1-B-50	(B-50)	
Ejemplo 1-B-51	(B-51)	
Ejemplo 1-B-52	(B-52)	
Ejemplo 1-B-53	(B-53)	
Ejemplo 1-B-54	(B-54)	
Ejemplo 1-B-55	(B-55)	

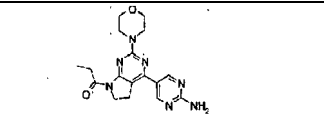
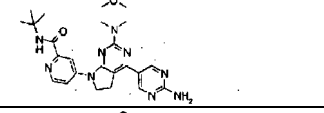
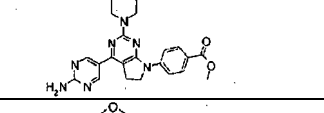
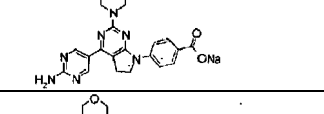
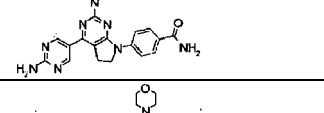
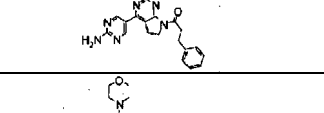
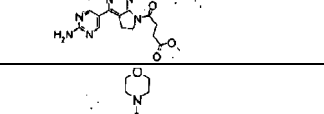
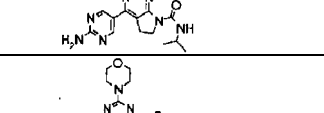
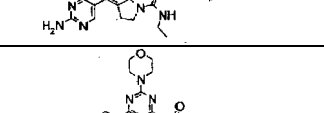
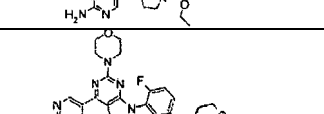
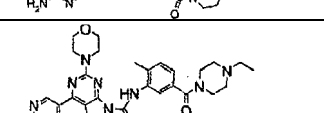
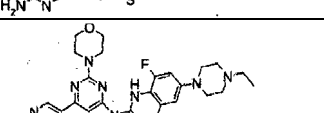
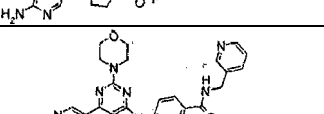
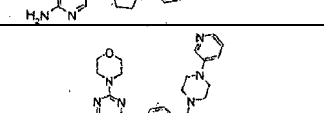
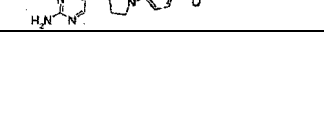
N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-C-01	(C-01)	
Ejemplo 1-C-02	(C-02)	
Ejemplo 1-C-03	(C-03)	
Ejemplo 1-C-04	(C-04)	
Ejemplo 1-C-05	(C-05)	
Ejemplo 1-C-06	(C-06)	
Ejemplo 1-C-07	(C-07)	
Ejemplo 1-C-08	(C-08)	
Ejemplo 1-C-09	(C-09)	
Ejemplo 1-C-10	(C-10)	
Ejemplo 1-C-11	(C-11)	
Ejemplo 1-C-12	(C-12)	
Ejemplo 1-C-13	(C-13)	
Ejemplo 1-C-14	(C-14)	
Ejemplo 1-C-15	(C-15)	

Ejemplo 1-C-16	(C-16)	
Ejemplo 1-C-17	(C-17)	
Ejemplo 1-C-18	(C-18)	
Ejemplo 1-C-19	(C-19)	
Ejemplo 1-C-20	(C-20)	
Ejemplo 1-C-21	(C-21)	
Ejemplo 1-C-22	(C-22)	
Ejemplo 1-C-23	(C-23)	
Ejemplo 1-C-24	(C-24)	
Ejemplo 1-C-25	(C-25)	
Ejemplo 1-C-26	(C-26)	
Ejemplo 1-C-27	(C-27)	
Ejemplo 1-C-28	(C-28)	
Ejemplo 1-C-29	(C-29)	
Ejemplo 1-C-30	(C-30)	
Ejemplo 1-C-31	(C-31)	

Ejemplo 1-C-32	(C-32)	
Ejemplo 1-C-33	(C-33)	
Ejemplo 1-C-34	(C-34)	
Ejemplo 1-C-35	(C-35)	
Ejemplo 1-C-36	(C-36)	
Ejemplo 1-C-37	(C-37)	
Ejemplo 1-C-38	(C-38)	
Ejemplo 1-C-39	(C-39)	
Ejemplo 1-C-40	(C-40)	
Ejemplo 1-C-41	(C-41)	
Ejemplo 1-C-42	(C-42)	
Ejemplo 1-C-43	(C-43)	
Ejemplo 1-C-44	(C-44)	
Ejemplo 1-C-45	(C-45)	
Ejemplo 1-C-46	(C-46)	
Ejemplo 1-C-47	(C-47)	

Ejemplo 1-C-48	(C-48)	
Ejemplo 1-C-49	(C-49)	
Ejemplo 1-C-50	(C-50)	
Ejemplo 1-C-51	(C-51)	
Ejemplo 1-C-52	(C-52)	
Ejemplo 1-C-53	(C-53)	
Ejemplo 1-C-54	(C-54)	
Ejemplo 1-C-55	(C-55)	
Ejemplo 1-C-56	(C-56)	
Ejemplo 1-C-57	(C-57)	

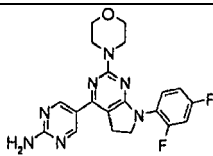
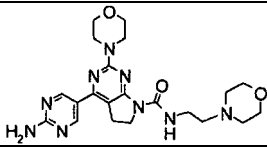
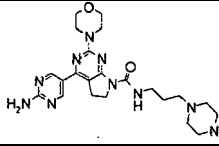
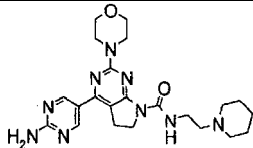
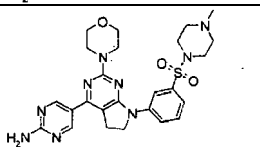
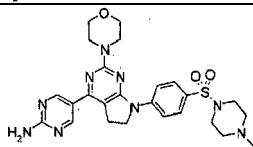
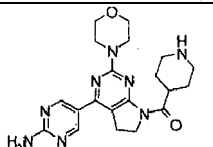
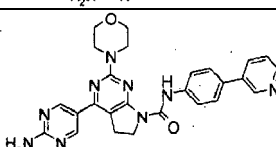
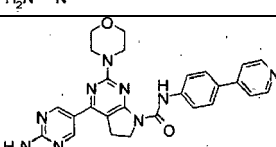
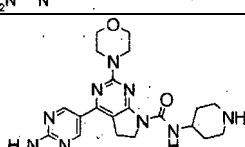
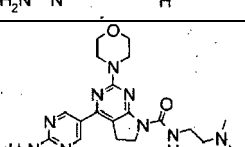
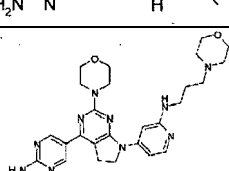
N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-D-01	(D-01)	
Ejemplo 1-D-02	(D-02)	
Ejemplo 1-D-03	(D-03)	
Ejemplo 1-D-04	(D-04)	
Ejemplo 1-D-05	(D-05)	

Ejemplo 1-D-06	(D-06)	
Ejemplo 1-D-07	(D-07)	
Ejemplo 1-D-08	(D-08)	
Ejemplo 1-D-09	(D-09)	
Ejemplo 1-D-10	(D-10)	
Ejemplo 1-D-11	(D-11)	
Ejemplo 1-D-12	(D-12)	
Ejemplo 1-D-13	(D-13)	
Ejemplo 1-D-14	(D-14)	
Ejemplo 1-D-15	(D-15)	
Ejemplo 1-D-16	(D-16)	
Ejemplo 1-D-17	(D-17)	
Ejemplo 1-D-18	(D-18)	
Ejemplo 1-D-19	(D-19)	
Ejemplo 1-D-20	(D-20)	

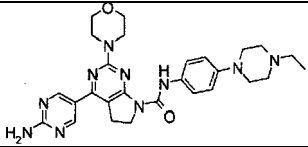
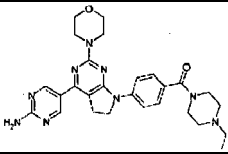
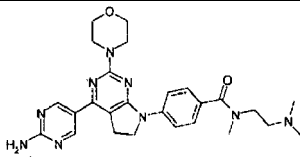
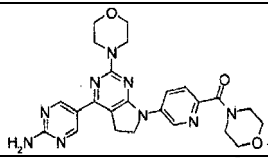
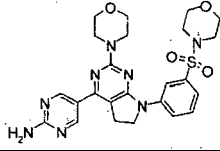
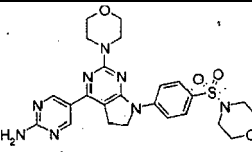
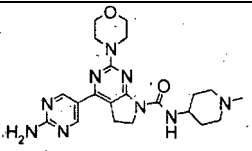
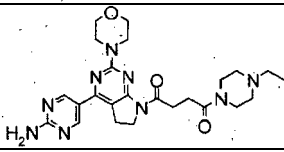
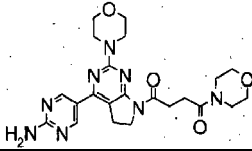
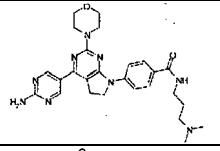
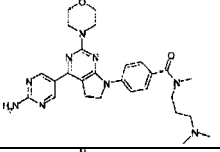
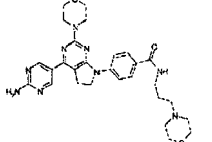
Ejemplo 1-D-21	(D-21)	
Ejemplo 1-D-22	(D-22)	
Ejemplo 1-D-23	(D-23)	
Ejemplo 1-D-24	(D-24)	
Ejemplo 1-D-25	(D-25)	
Ejemplo 1-D-26	(D-26)	
Ejemplo 1-D-27	(D-27)	
Ejemplo 1-D-28	(D-28)	
Ejemplo 1-D-29	(D-29)	
Ejemplo 1-D-30	(D-30)	
Ejemplo 1-D-31	(D-31)	
Ejemplo 1-D-32	(D-32)	
Ejemplo 1-D-33	(D-33)	

Ejemplo 1-D-34	(D-34)	
Ejemplo 1-D-35	(D-35)	
Ejemplo 1-D-36	(D-36)	
Ejemplo 1-D-37	(D-37)	
Ejemplo 1-D-38	(D-38)	
Ejemplo 1-D-39	(D-39)	
Ejemplo 1-D-40	(D-40)	
Ejemplo 1-D-41	(D-41)	
Ejemplo 1-D-42	(D-42)	
Ejemplo 1-D-43	(D-43)	
Ejemplo 1-D-44	(D-44)	
Ejemplo 1-D-45	(D-45)	

Ejemplo 1-D-46	(D-46)	
Ejemplo 1-D-47	(D-47)	
Ejemplo 1-D-48	(D-48)	
Ejemplo 1-D-49	(D-49)	
Ejemplo 1-D-50	(D-50)	
Ejemplo 1-D-51	(D-51)	
Ejemplo 1-D-52	(D-52)	
Ejemplo 1-D-53	(D-53)	
Ejemplo 1-D-54	(D-54)	
Ejemplo 1-D-55	(D-55)	
Ejemplo 1-D-56	(D-56)	
Ejemplo 1-D-57	(D-57)	

Ejemplo 1-D-58	(D-58)	
Ejemplo 1-D-59	(D-59)	
Ejemplo 1-D-60	(D-60)	
Ejemplo 1-D-61	(D-61)	
Ejemplo 1-D-62	(D-62)	
Ejemplo 1-D-63	(D-63)	
Ejemplo 1-D-64	(D-64)	
Ejemplo 1-D-65	(D-65)	
Ejemplo 1-D-66	(D-66)	
Ejemplo 1-D-67	(D-67)	
Ejemplo 1-D-68	(D-68)	
Ejemplo 1-D-69	(D-69)	

Ejemplo 1-D-70	(D-70)	
Ejemplo 1-D-71	(D-71)	
Ejemplo 1-D-72	(D-72)	
Ejemplo 1-D-73	(D-73)	
Ejemplo 1-D-74	(D-74)	
Ejemplo 1-D-75	(D-75)	
Ejemplo 1-D-76	(D-76)	
Ejemplo 1-D-77	(D-77)	
Ejemplo 1-D-78	(D-78)	
Ejemplo 1-D-79	(D-79)	
Ejemplo 1-D-80	(D-80)	
Ejemplo 1-D-81	(D-81)	

Ejemplo 1-D-82	(D-82)	
Ejemplo 1-D-83	(D-83)	
Ejemplo 1-D-84	(D-84)	
Ejemplo 1-D-85	(D-85)	
Ejemplo 1-D-86	(D-86)	
Ejemplo 1-D-87	(D-87)	
Ejemplo 1-D-88	(D-88)	
Ejemplo 1-D-89	(D-89)	
Ejemplo 1-D-90	(D-90)	
Ejemplo 1-D-91	(D-91)	
Ejemplo 1-D-92	(D-92)	
Ejemplo 1-D-93	(D-93)	

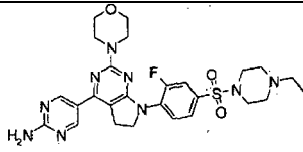
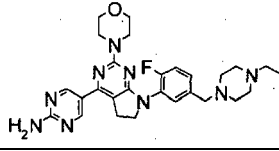
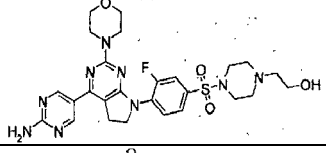
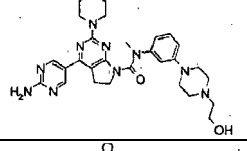
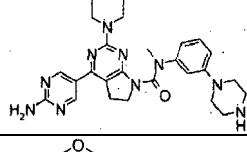
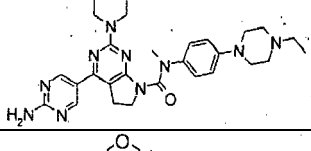
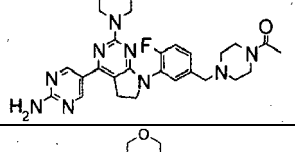
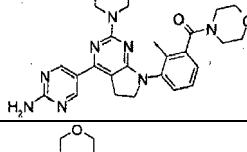
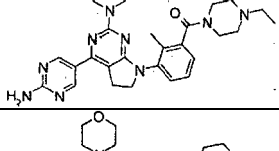
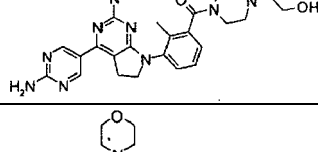
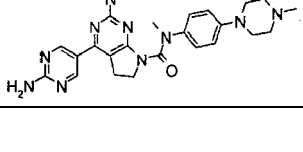
Ejemplo 1-D-94	(D-94)	
Ejemplo 1-D-95	(D-95)	
Ejemplo 1-D-96	(D-96)	
Ejemplo 1-D-97	(D-97)	
Ejemplo 1-D-98	(D-98)	
Ejemplo 1-D-99	(D-99)	
Ejemplo 1-D-100	(D-100)	
Ejemplo 1-D-101	(D-101)	
Ejemplo 1-D-102	(D-102)	
Ejemplo 1-D-103	(D-103)	
Ejemplo 1-D-104	(D-104)	

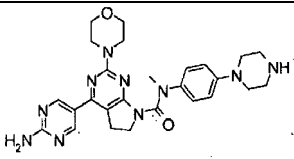
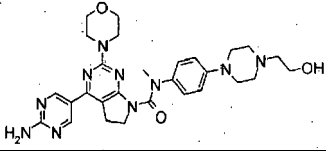
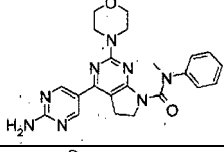
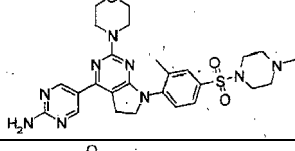
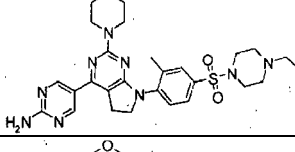
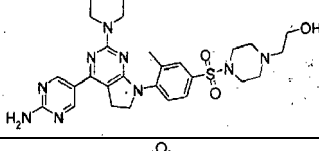
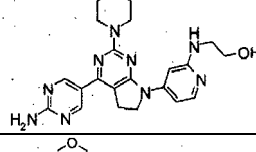
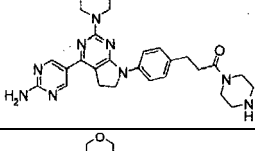
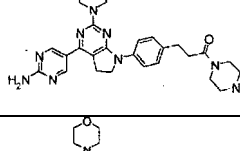
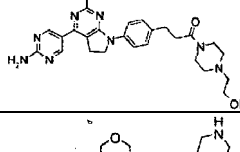
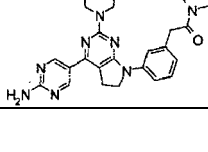
Ejemplo 1-D-105	(D-105)	
Ejemplo 1-D-106	(D-106)	
Ejemplo 1-D-107	(D-107)	
Ejemplo 1-D-108	(D-108)	
Ejemplo 1-D-109	(D-109)	
Ejemplo 1-D-110	(D-110)	
Ejemplo 1-D-111	(D-111)	
Ejemplo 1-D-112	(D-112)	
Ejemplo 1-D-113	(D-113)	
Ejemplo 1-D-114	(D-114)	
Ejemplo 1-D-115	(D-115)	
Ejemplo 1-D-116	(D-116)	

Ejemplo 1-D-117	(D-117)	
Ejemplo 1-D-118	(D-118)	
Ejemplo 1-D-119	(D-119)	
Ejemplo 1-D-120	(D-120)	
Ejemplo 1-D-121	(D-121)	
Ejemplo 1-D-122	(D-122)	
Ejemplo 1-D-123	(D-123)	
Ejemplo 1-D-124	(D-124)	
Ejemplo 1-D-125	(D-125)	
Ejemplo 1-D-126	(D-126)	
Ejemplo 1-D-127	(D-127)	

Ejemplo 1-D-128	(D-128)	
Ejemplo 1-D-129	(D-129)	
Ejemplo 1-D-130	(D-130)	
Ejemplo 1-D-131	(D-131)	
Ejemplo 1-D-132	(D-132)	
Ejemplo 1-D-133	(D-133)	
Ejemplo 1-D-134	(D-134)	
Ejemplo 1-D-135	(D-135)	
Ejemplo 1-D-136	(D-136)	
Ejemplo 1-D-137	(D-137)	
Ejemplo 1-D-138	(D-138)	

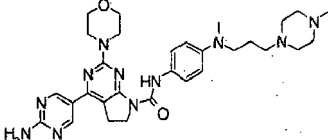
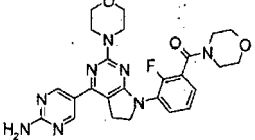
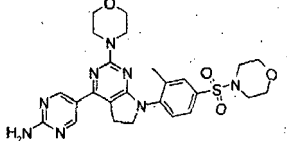
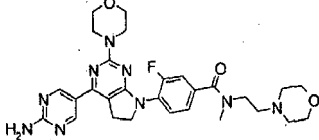
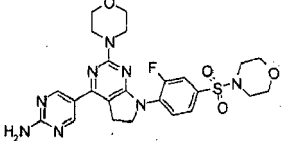
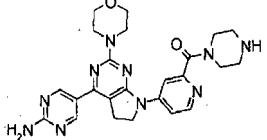
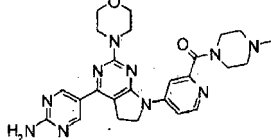
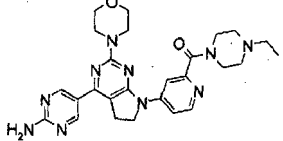
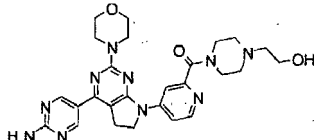
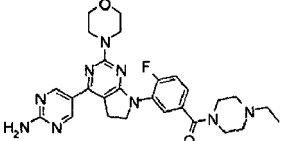
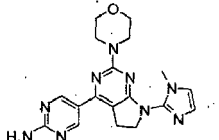
Ejemplo 1-D-139	(D-139)	
Ejemplo 1-D-140	(D-140)	
Ejemplo 1-D-141	(D-141)	
Ejemplo 1-D-142	(D-142)	
Ejemplo 1-D-143	(D-143)	
Ejemplo 1-D-144	(D-144)	
Ejemplo 1-D-145	(D-145)	
Ejemplo 1-D-146	(D-146)	
Ejemplo 1-D-147	(D-147)	
Ejemplo 1-D-148	(D-148)	
Ejemplo 1-D-149	(D-149)	

Ejemplo 1-D-150	(D-150)	
Ejemplo 1-D-151	(D-151)	
Ejemplo 1-D-152	(D-152)	
Ejemplo 1-D-153	(D-153)	
Ejemplo 1-D-154	(D-154)	
Ejemplo 1-D-155	(D-155)	
Ejemplo 1-D-156	(D-156)	
Ejemplo 1-D-157	(D-157)	
Ejemplo 1-D-158	(D-158)	
Ejemplo 1-D-159	(D-159)	
Ejemplo 1-D-160	(D-160)	

Ejemplo 1-D-161	(D-161)	
Ejemplo 1-D-162	(D-162)	
Ejemplo 1-D-163	(D-163)	
Ejemplo 1-D-164	(D-164)	
Ejemplo 1-D-165	(D-165)	
Ejemplo 1-D-166	(D-166)	
Ejemplo 1-D-167	(D-167)	
Ejemplo 1-D-168	(D-168)	
Ejemplo 1-D-169	(D-169)	
Ejemplo 1-D-170	(D-170)	
Ejemplo 1-D-171	(D-171)	

Ejemplo 1-D-172	(D-172)	
Ejemplo 1-D-173	(D-173)	
Ejemplo 1-D-174	(D-174)	
Ejemplo 1-D-175	(D-175)	
Ejemplo 1-D-176	(D-176)	
Ejemplo 1-D-177	(D-177)	
Ejemplo 1-D-178	(D-178)	
Ejemplo 1-D-179	(D-179)	
Ejemplo 1-D-180	(D-180)	
Ejemplo 1-D-181	(D-181)	
Ejemplo 1-D-182	(D-182)	

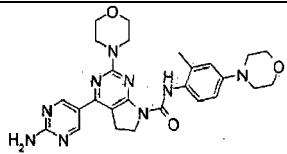
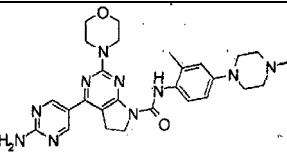
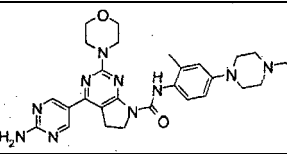
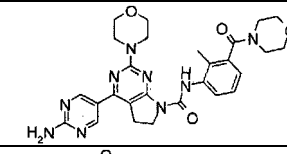
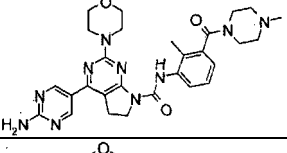
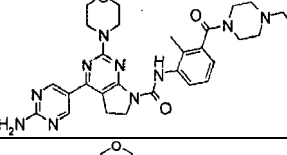
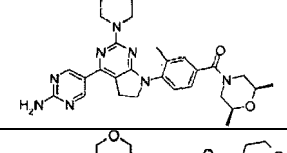
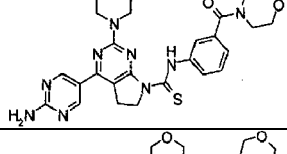
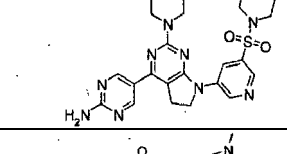
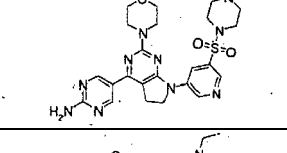
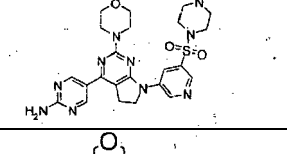
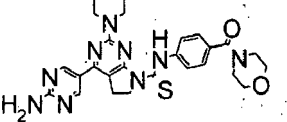
Ejemplo 1-D-183	(D-183)	
Ejemplo 1-D-184	(D-184)	
Ejemplo 1-D-185	(D-185)	
Ejemplo 1-D-186	(D-186)	
Ejemplo 1-D-187	(D-187)	
Ejemplo 1-D-188	(D-188)	
Ejemplo 1-D-189	(D-189)	
Ejemplo 1-D-190	(D-190)	
Ejemplo 1-D-191	(D-191)	
Ejemplo 1-D-192	(D-192)	
Ejemplo 1-D-193	(D-193)	

Ejemplo 1-D-194	(D-194)	
Ejemplo 1-D-195	(D-195)	
Ejemplo 1-D-196	(D-196)	
Ejemplo 1-D-197	(D-197)	
Ejemplo 1-D-198	(D-198)	
Ejemplo 1-D-199	(D-199)	
Ejemplo 1-D-200	(D-200)	
Ejemplo 1-D-201	(D-201)	
Ejemplo 1-D-202	(D-202)	
Ejemplo 1-D-203	(D-203)	
Ejemplo 1-D-204	(D-204)	

Ejemplo 1-D-205	(D-205)	
Ejemplo 1-D-206	(D-206)	
Ejemplo 1-D-207	(D-207)	
Ejemplo 1-D-208	(D-208)	
Ejemplo 1-D-209	(D-209)	
Ejemplo 1-D-210	(D-210)	
Ejemplo 1-D-211	(D-211)	
Ejemplo 1-D-212	(D 212)	
Ejemplo 1-D-213	(D-213)	
Ejemplo 1-D-214	(D-214)	
Ejemplo 1-D-215	(D-215)	
Ejemplo 1-D-216	(D-216)	

Ejemplo 1-D-217	(D-217)	
Ejemplo 1-D-218	(D-218)	
Ejemplo 1-D-219	(D-219)	
Ejemplo 1-D-220	(D-220)	
Ejemplo 1-D-221	(D-221)	
Ejemplo 1-D-222	(D-222)	
Ejemplo 1-D-223	(D-223)	
Ejemplo 1-D-224	(D-224)	
Ejemplo 1-D-225	(D-225)	
Ejemplo 1-D-226	(D-226)	
Ejemplo 1-D-227	(D-227)	
Ejemplo 1-D-228	(D-228)	

Ejemplo 1-D-229	(D-229)	
Ejemplo 1-D-230	(D-230)	
Ejemplo 1-D-231	(D-231)	
Ejemplo 1-D-232	(D-232)	
Ejemplo 1-D-233	(D-233)	
Ejemplo 1-D-234	(D-234)	
Ejemplo 1-D-235	(D-235)	
Ejemplo 1-D-236	(D-236)	
Ejemplo 1-D-237	(D-237)	
Ejemplo 1-D-238	(D-238)	
Ejemplo 1-D-239	(D-239)	

Ejemplo 1-D-240	(D-240)	
Ejemplo 1-D-241	(D-241)	
Ejemplo 1-D-242	(D-242)	
Ejemplo 1-D-243	(D-243)	
Ejemplo 1-D-244	(D-244)	
Ejemplo 1-D-245	(D-245)	
Ejemplo 1-D-246	(D-246)	
Ejemplo 1-D-247	(D-247)	
Ejemplo 1-D-248	(D-248)	
Ejemplo 1-D-249	(D-249)	
Ejemplo 1-D-250	(D-250)	
Ejemplo 1-D-251	(D-251)	

Ejemplo 1-D-252	(D-252)	
Ejemplo 1-D-253	(D-253)	
Ejemplo 1-D-254	(D-254)	
Ejemplo 1-D-255	(D-255)	
Ejemplo 1-D-256	(D-256)	
Ejemplo 1-D-257	(D-257)	
Ejemplo 1-D-258	(D-258)	
Ejemplo 1-D-259	(D-259)	
Ejemplo 1-D-260	(D-260)	
Ejemplo 1-D-261	(D-261)	
Ejemplo 1-D-262	(D-262)	

Ejemplo 1-D-263	(D-263)	
Ejemplo 1-D-264	(D-264)	
Ejemplo 1-D-265	(D-265)	
Ejemplo 1-D-266	(D-266)	
Ejemplo 1-D-267	(D-267)	
Ejemplo 1-D-268	(D-268)	
Ejemplo 1-D-269	(D-269)	
Ejemplo 1-D-270	(D-270)	
Ejemplo 1-D-271	(D-271)	
Ejemplo 1-D-272	(D-272)	
Ejemplo 1-D-273	(D-273)	
Ejemplo 1-D-274	(D-274)	

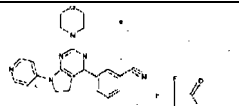
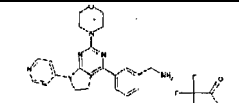
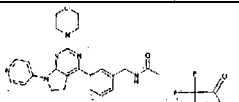
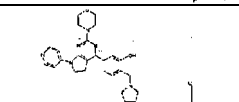
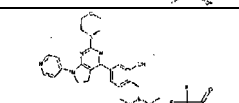
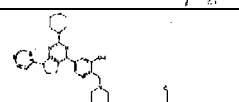
Ejemplo 1-D-275	(D-275)	
Ejemplo 1-D-276	(D-276)	
Ejemplo 1-D-277	(D-277)	
Ejemplo 1-D-278	(D-278)	
Ejemplo 1-D-279	(D-279)	
Ejemplo 1-D-280	(D-280)	
Ejemplo 1-D-281	(D-281)	
Ejemplo 1-D-282	(D-282)	
Ejemplo 1-D-283	(D-283)	
Ejemplo 1-D-284	(D-284)	
Ejemplo 1-D-285	(D-285)	
Ejemplo 1-D-286	(D-286)	

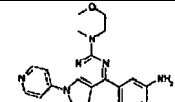
Ejemplo 1-D-287	(D-287)	
Ejemplo 1-D-288	(D-288)	
Ejemplo 1-D-289	(D-289)	
Ejemplo 1-D-290	(D-290)	
Ejemplo 1-D-291	(D-291)	
Ejemplo 1-D-292	(D-292)	
Ejemplo 1-D-293	(D-293)	
Ejemplo 1-D-294	(D-294)	
Ejemplo 1-D-295	(D-295)	
Ejemplo 1-D-296	(D-296)	
Ejemplo 1-D-297	(D-297)	

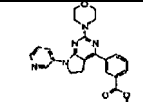
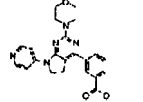
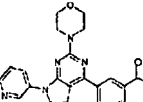
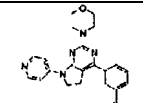
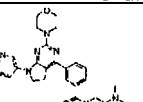
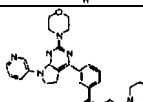
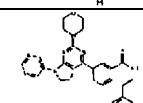
Ejemplo 1-D-298	(D-298)	
Ejemplo 1-D-299	(D-299)	
Ejemplo 1-D-300	(D-300)	
Ejemplo 1-D-301	(D-301)	
Ejemplo 1-D-302	(D-302)	
Ejemplo 1-D-303	(D-303)	
Ejemplo 1-D-304	(D-304)	
Ejemplo 1-D-305	(D-305)	
Ejemplo 1-D-306	(D-306)	
Ejemplo 1-D-307	(D-307)	
Ejemplo 1-D-308	(D-308)	

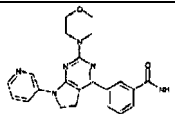
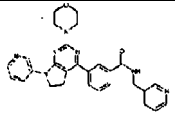
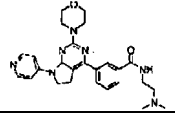
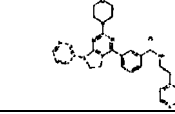
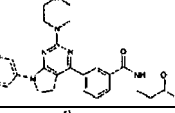
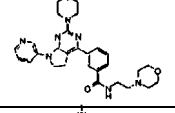
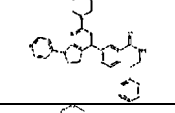
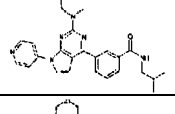
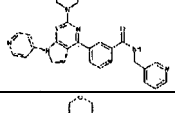
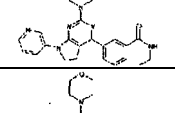
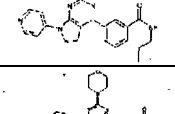
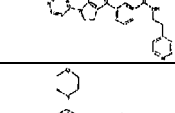
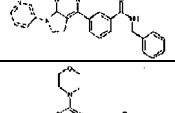
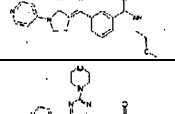
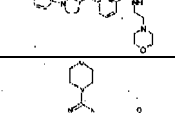
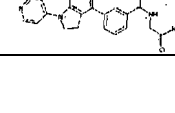
Ejemplo 1-D-309	(D-309)	
Ejemplo 1-D-310	(D-310)	
Ejemplo 1-D-311	(D-311)	
Ejemplo 1-D-312	(D-312)	
Ejemplo 1-D-313	(D-313)	
Ejemplo 1-D-314	(D-314)	
Ejemplo 1-D-315	(D-315)	
Ejemplo 1-D-316	(D-316)	
Ejemplo 1-D-317	(D-317)	
Ejemplo 1-D-318	(D-318)	
Ejemplo 1-D-319	(D-319)	

Ejemplo 1-D-320	(D-320)	
Ejemplo 1-D-321	(D-321)	
Ejemplo 1-D-322	(D-322)	
Ejemplo 1-D-323	(D-323)	
Ejemplo 1-D-324	(D-324)	
Ejemplo 1-D-325	(D-325)	
Ejemplo 1-D-326	(D-326)	
Ejemplo 1-D-327	(D-327)	
Ejemplo 1-D-328	(D-328)	
Ejemplo 1-D-329	(D-329)	

Ejemplo 1-E-07	(E-07)	
Ejemplo 1-E-08	(E-08)	
Ejemplo 1-E-09	(E-09)	
Ejemplo 1-E-10	(E-10)	
Ejemplo 1-E-11	(E-11)	
Ejemplo 1-E-12	(E-12)	

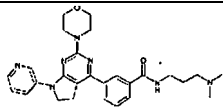
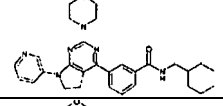
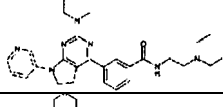
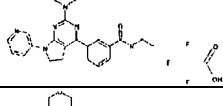
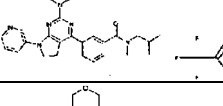
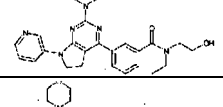
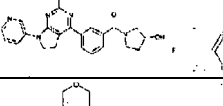
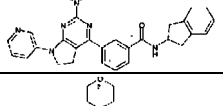
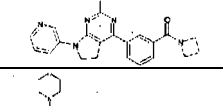
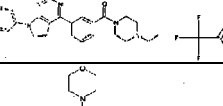
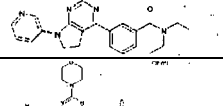
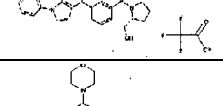
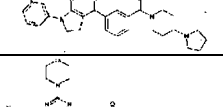
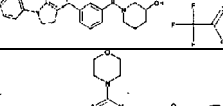
N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-F-01	(F-01)	

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-G-01	(G-01)	
Ejemplo 1-G-02	(G-02)	
Ejemplo 1-G-03	(G-03)	
Ejemplo 1-G-04	(G-04)	
Ejemplo 1-G-05	(G-05)	
Ejemplo 1-G-06	(G-06)	
Ejemplo 1-G-07	(G-07)	

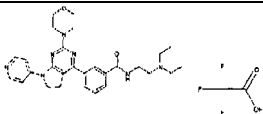
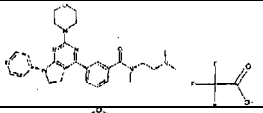
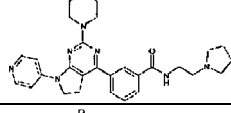
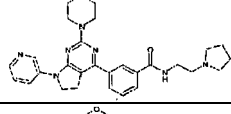
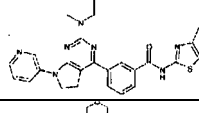
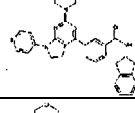
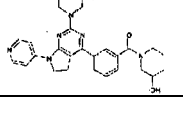
Ejemplo 1-G-08	(G-08)	
Ejemplo 1-G-09	(G-09)	
Ejemplo 1-G-10	(G-10)	
Ejemplo 1-G-11	(G-11)	
Ejemplo 1-G-12	(G-12)	
Ejemplo 1-G-13	(G-13)	
Ejemplo 1-G-14	(G-14)	
Ejemplo 1-G-15	(G-15)	
Ejemplo 1-G-16	(G-16)	
Ejemplo 1-G-17	(G-17)	
Ejemplo 1-G-18	(G-18)	
Ejemplo 1-G-19	(G-19)	
Ejemplo 1-G-20	(G-20)	
Ejemplo 1-G-21	(G-21)	
Ejemplo 1-G-22	(G-22)	
Ejemplo 1-G-23	(G-23)	

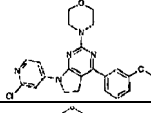
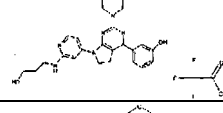
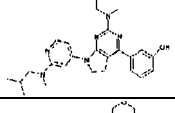
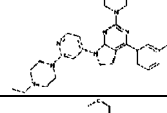
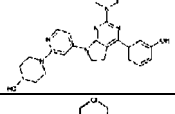
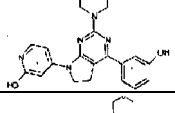
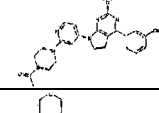
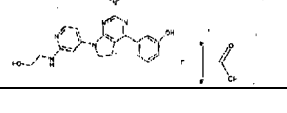
Ejemplo 1-G-24	(G-24)	
Ejemplo 1-G-25	(G-25)	
Ejemplo 1-G-26	(G-26)	
Ejemplo 1-G-27	(G-27)	
Ejemplo 1-G-28	(G-28)	
Ejemplo 1-G-29	(G-29)	
Ejemplo 1-G-30	(G-30)	
Ejemplo 1-G-31	(G-31)	
Ejemplo 1-G-32	(G-32)	
Ejemplo 1-G-33	(G-33)	
Ejemplo 1-G-34	(G-34)	
Ejemplo 1-G-35	(G-35)	
Ejemplo 1-G-36	(G-36)	
Ejemplo 1-G-37	(G-37)	
Ejemplo 1-G-38	(G-38)	
Ejemplo 1-G-39	(G-39)	

Ejemplo 1-G-40	(G-40)	
Ejemplo 1-G-41	(G-41)	
Ejemplo 1-G-42	(G-42)	
Ejemplo 1-G-43	(G-43)	
Ejemplo 1-G-44	(G-44)	
Ejemplo 1-G-45	(G-45)	
Ejemplo 1-G-46	(G-46)	
Ejemplo 1-G-47	(G-47)	
Ejemplo 1-G-48	(G-48)	
Ejemplo 1-G-49	(G-49)	
Ejemplo 1-G-50	(G-50)	
Ejemplo 1-G-51	(G-51)	
Ejemplo 1-G-52	(G-52)	
Ejemplo 1-G-53	(G-53)	
Ejemplo 1-G-54	(G-54)	
Ejemplo 1-G-55	(G-55)	

Ejemplo 1-G-56	(G-56)	
Ejemplo 1-G-57	(G-57)	
Ejemplo 1-G-58	(G-58)	
Ejemplo 1-G-59	(G-59)	
Ejemplo 1-G-60	(G-60)	
Ejemplo 1-G-61	(G-61)	
Ejemplo 1-G-62	(G-62)	
Ejemplo 1-G-63	(G-63)	
Ejemplo 1-G-64	(G-64)	
Ejemplo 1-G-65	(G-65)	
Ejemplo 1-G-66	(G-66)	
Ejemplo 1-G-67	(G-67)	
Ejemplo 1-G-68	(G-68)	
Ejemplo 1-G-69	(G-69)	
Ejemplo 1-G-70	(G-70)	
Ejemplo 1-G-71	(G-71)	

Ejemplo 1-G-72	(G-72)	
Ejemplo 1-G-73	(G-73)	
Ejemplo 1-G-74	(G-74)	
Ejemplo 1-G-75	(G-75)	
Ejemplo 1-G-76	(G-76)	
Ejemplo 1-G-77	(G-77)	
Ejemplo 1-G-78	(G-78)	
Ejemplo 1-G-79	(G-79)	
Ejemplo 1-G-80	(G-80)	
Ejemplo 1-G-81	(G-81)	
Ejemplo 1-G-82	(G-82)	
Ejemplo 1-G-83	(G-83)	
Ejemplo 1-G-84	(G-84)	
Ejemplo 1-G-85	(G-85)	
Ejemplo 1-G-86	(G-86)	
Ejemplo 1-G-87	(G-87)	

Ejemplo 1-G-88	(G-88)	
Ejemplo 1-G-89	(G-89)	
Ejemplo 1-G-90	(G-90)	
Ejemplo 1-G-91	(G-91)	
Ejemplo 1-G-92	(G-92)	
Ejemplo 1-G-93	(G-93)	
Ejemplo 1-G-94	(G-94)	

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-H-01	(H-01)	
Ejemplo 1-H-02	(H-02)	
Ejemplo 1-H-03	(H-03)	
Ejemplo 1-H-04	(H-04)	
Ejemplo 1-H-05	(H-05)	
Ejemplo 1-H-06	(H-06)	
Ejemplo 1-H-07	(H-07)	
Ejemplo 1-H-08	(H-08)	

Ejemplo 1-H-09	(H-09)	
Ejemplo 1-H-10	(H-10)	
Ejemplo 1-H-11	(H-11)	
Ejemplo 1-H-12	(H-12)	
Ejemplo 1-H-13	(H-13)	
Ejemplo 1-H-14	(H-14)	
Ejemplo 1-H-15	(H-15)	
Ejemplo 1-H-16	(H-16)	
Ejemplo 1-H-17	(H-17)	
Ejemplo 1-H-18	(H-18)	
Ejemplo 1-H-19	(H-19)	
Ejemplo 1-H-20	(H-20)	
Ejemplo 1-H-21	(H-21)	
Ejemplo 1-H-22	(H-22)	
Ejemplo 1-H-23	(H-23)	

Ejemplo 1-H-24	(H-24)	
Ejemplo 1-H-25	(H-25)	
Ejemplo 1-H-26	(H-26)	
Ejemplo 1-H-27	(H-27)	
Ejemplo 1-H-28	(H-28)	
Ejemplo 1-H-29	(H-29)	
Ejemplo 1-H-30	(H-30)	
Ejemplo 1-H-31	(H-31)	
Ejemplo 1-H-32	(H-32)	
Ejemplo 1-H-33	(H-33)	
Ejemplo 1-H-34	(H-34)	
Ejemplo 1-H-35	(H-35)	
Ejemplo 1-H-36	(H-36)	

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1-I-01	(I-01)	

Además, los ejemplos de compuestos preferibles entre los compuestos de fórmula (I) de la presente invención

- incluyen los siguientes números de compuesto: A-01, A-02, A-03, A-04, A-09, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-32, A-33, A-37, A-38, A-39, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-06, B-07, B-08, B-09, B-13, B-15, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-31, B-32, B-33, B-35, B-36, B-42, B-46, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-08, C-09, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25, C-26, C-27, C-28, C-29, C-30, C-31, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-52, C-53, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, E-01, E-02, E-03, E-04, E-05, E-07, F-01, G-01, G-03, G-05, G-06, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-12, G-13, G-27, G-28, G-29, G-40, G-42, G-43, G-44, G-45, G-47, G-48, G-49, G-50, G-51, G-52, G-53, G-54, G-55, G-56, G-57, G-58, G-59, G-60, G-61, G-62, G-63, G-64, G-65, G-66, G-67, G-68, G-69, G-70, G-71, G-72, G-73, G-74, G-75, G-76, G-77, G-78, G-80, G-81, G-82, G-83, G-84, G-85, G-87, G-89, G-91, G-92, G-93, G-94, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01.
- Además, los ejemplos de compuestos más preferibles entre los compuestos de fórmula (I) de la presente invención incluyen los siguientes números de compuesto: A-01, A-03, A-09, A-10, A-11, A-13, A-14, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-32, A-33, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-08, B-09, B-18, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-32, B-33, B-35, B-36, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-09, C-10, C-11, C-12, C-29, C-30, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, G-05, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-27, G-49, G-51, G-59, G-67, G-75, G-77, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01.
- Además, los ejemplos de compuestos particularmente preferibles incluyen los siguientes números de compuesto: A-09, A-14, A-32, A-44, A-48, B-02, B-03, B-09, B-22, B-32, B-35, B-55, C-55, D-01, D-02, D-03, D-16, D-17, D-18, D-

19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-42, D-95, D-101, D-102, D-103, D-104, D-108, D-128, D-137, D-138, D-139, D-172, D-223, D-231, D-237, D-242, D-264, D-265, D-273, D-286, D-290, D-307, D-318, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, G-05, G-27, H-12, H-32, K-34.

5 Aunque pueden existir estereoisómeros y tautómeros para el compuesto de la presente invención dependiendo del tipo de sustituyentes, en la presente invención se incluyen aislados o mezclas de estos isómeros.

Los estereoisómeros incluyen, por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos cis y trans. Además, en estos isómeros se incluyen formas racémicas y las demás mezclas de los mismos. En particular, el compuesto de la fórmula (I) incluye estereoisómeros en la presente invención.

Además, pueden existir varias formas tautoméricas tales como formas de enol e imina, formas de ceto y enamina y mezclas de las mismas para el compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los tautómeros están presentes en disolución como mezcla de conjunto de tautómeros. En formas sólidas, habitualmente uno de los tautómeros es dominante. Aunque puede describirse uno de los tautómeros, todos los tautómeros del compuesto de la presente invención están incluidos en la presente invención.

Además, en la presente invención también se incluyen atropisómeros de la presente invención. Los atropisómeros se refieren al compuesto I representado por la fórmula (I) capaz de separarse para dar isómeros que tienen una rotación limitada.

Además, en la presente invención se incluye el compuesto tal como se reivindica en la presente invención, tanto si está en forma libre como en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. No hay ninguna limitación particular con respecto a esta "sal" siempre que forme una sal con el compuesto representado por la fórmula (I) tal como se reivindica en la presente invención (también denominado compuesto I) y sea una sal farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de la misma incluyen una sal ácida formada por el compuesto I de la presente invención y un ácido, y una sal básica formada por el compuesto I de la presente invención y una base.

El ácido usado para preparar una sal ácida farmacéuticamente aceptable de compuesto I de la presente invención es preferiblemente el que reacciona con el compuesto I de la presente invención y forma una sal ácida no tóxica. Los ejemplos de sales ácidas incluyen clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, nitratos, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, ácido fosfatos, acetatos, lactatos, citratos, ácido citratos, tartratos, bitartratos, succinatos, oxalatos, malatos, fumaratos, gluconatos, malonatos, sacaratos, benzoatos, mandelatos, salicilatos, trifluoroacetatos, propionatos, glutaratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos y 1,1'-metileno-bis-2-hidroxi-3-naftoatos.

La base usada para preparar una sal básica farmacéuticamente aceptable de compuesto I de la presente invención es preferiblemente la que reacciona con el compuesto I de la presente invención y forma una sal básica no tóxica. Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de amonio, sales de adición de amina solubles en agua tales como sales de N-metilglucamina, sales de alcanol inferior-amonio, y sales derivadas de otras bases farmacéuticamente aceptables de aminas orgánicas.

Además, dado que el compuesto I de la presente invención puede absorber humedad, adherirse a la humedad y formar un hidrato si se deja reposar al aire, tales sales se incluyen en la presente invención como sales del compuesto I.

Además, aunque el compuesto I de la presente invención también puede absorber algunos tipos de disolventes dando como resultado la formación de un solvato, tales sales también se incluyen en la presente invención como sales del compuesto I.

Procedimientos típicos para la producción del compuesto de fórmula (I)

Aunque el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede producirse según medios de síntesis orgánica habituales tales como el procedimiento indicado a continuación, el procedimiento de producción de compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención no se limita al mismo. Además, en el procedimiento de producción indicado a continuación, en el caso en el que los grupos definidos experimentan una conversión química indeseable en las condiciones del procedimiento usado, la producción puede llevarse a cabo usando medios tales como protección y desprotección de grupos funcionales a menos que se mencione específicamente lo contrario en la descripción. Un ejemplo de un procedimiento para seleccionar así como unir y retirar grupos protectores es el método descrito en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edición, Wiley-VCH, Inc., 1999), y estos métodos pueden usarse de manera adecuada dependiendo de las condiciones de reacción. Además, el orden de las etapas de reacción, tales como la introducción de sustituyentes, puede cambiarse según sea necesario. Además, en el procedimiento de producción descrito a continuación, puede obtenerse un producto deseado llevando a cabo una reacción de modificación de grupo funcional en un estadio adecuado en una serie de etapas de reacción tras haber llevado a cabo la reacción con una materia prima que tiene

5 un grupo funcional que sirve como precursor. La reacción de modificación de grupo funcional puede llevarse a cabo mediante el método descrito, por ejemplo, en Smith y March, "March's Advanced Organic Chemistry" (5ª edición, Wiley-VCH, Inc., 2001) o Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers, Inc., 1989). Pueden usarse productos comercialmente disponibles para los compuestos de materia prima usados durante la producción, o también pueden producirse los compuestos de materia prima según métodos habituales según sea necesario.

10 Además, en el siguiente procedimiento de producción y explicación del mismo, R¹ se refiere al R¹ anteriormente definido o R¹ protegido con un grupo protector. Los ejemplos específicos de R¹ protegido con un grupo protector incluyen sustituyentes cíclicos en los que -COOH, -OH, -CONH₂, -CONRH o un grupo amino primario o secundario, contenido en los sustituyentes -Cyc, -alquileo C₁₋₆-OR, -alquileo C₁₋₆-NRR', -alquileo C₁₋₆-CONRR', -alquileo C₁₋₆-NRCOR', -alquileo C₁₋₆-Cyc, -OR, -O-alquileo C₁₋₆-Cyc, -O-COOR, -O-COR, -O-CONRR', -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R", -NR-alquileo C₁₋₆-OR', -CO-Cyc, -CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -COOR, -COO-alquileo C₁₋₆-OR, -COO-alquileo C₁₋₆-NRR', -COO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -CONRR', -CONR-alquileo C₁₋₆-OR', -CONR-alquileo C₁₋₆-NR'R", -CONR-alquileo C₁₋₆-CONR'R", -CONR-Cyc, -CONR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -SO₂NRR', -NRSO₂R' y -NH-NH₂ (en los que R, R', R" y Cyc son igual que como se definieron anteriormente) en el sustituyente T, está protegido por un grupo protector.

20 Además, X', Y' y Z' o bien tienen los mismos significados que X, Y y Z definidos en la fórmula general (I), o bien indican X, Y y Z protegidos con un grupo protector dependiendo del caso. Además, L se refiere a un grupo saliente, y representa, por ejemplo, un átomo de halógeno (preferiblemente, átomo de cloro, bromo, yodo), un grupo saliente sulfonilo tal como un -metanosulfonilo, -trifluorometanosulfonilo o -p-toluenosulfonilo, un grupo alcoxilo C₁₋₄ tal como metoxilo, etoxilo o t-butoxilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₄ tal como acetiloxilo, propioniloxilo o t-butilcarbonilo, o un grupo alcocarbonilo C₁₋₄ tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo (-O-Boc). Además, Hal representa un átomo de halógeno, ejemplos del cual incluyen un átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, siendo preferible un átomo de cloro. Además, PG representa un grupo protector bencilo tal como 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo, mientras que PG₂ representa un grupo protector de, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ tal como un grupo acetilo, un grupo alcocarbonilo C₁-C₆ tal como un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo arilo-alcocarbonilo C₁-C₆ tal como un grupo benciloxycarbonilo, o un grupo alquilsililo C₁-C₆ tal como un grupo t-butildimetilsililo.

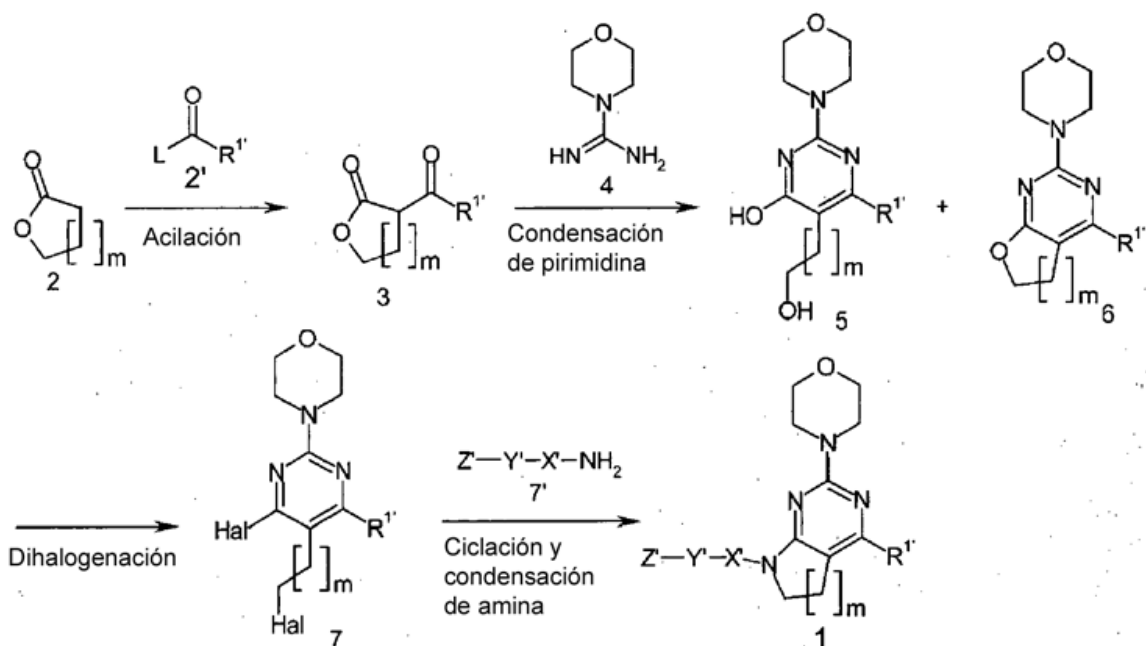
Además, la acilación se refiere a una reacción en la que se añade o se sustituye un sustituyente deseado en una posición específica a través de un grupo carbonilo.

35 Además, los compuestos representados por la fórmula general (I) descritos en las siguientes etapas de reacción son compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) o dichos compuestos en los que sustituyentes están protegidos con grupos protectores adecuados. Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), dichos compuestos protegidos con un grupo protector permiten obtener compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) pasando de manera adecuada por una etapa de desprotección según métodos habituales. Además, de manera adecuada se incluyen etapas de protección y etapas de desprotección según métodos habituales en las siguientes etapas de reacción.

Además, T, n, m, X, Y, R¹ y R¹a son iguales que la fórmula (I) anteriormente definida.

45 [Método de síntesis típico del compuesto de fórmula (I)]

Etapas de reacción 1A



En las fórmulas, L es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, grupo alcoxilo C₁₋₄ o grupo alquilcarboniloxilo C₁₋₄, y más preferiblemente un átomo de cloro, grupo metoxilo o grupo metilcarboniloxilo. Además, Hal, X', Y', Z', m y R^{1'} son igual que como se definieron anteriormente.

El presente procedimiento de producción convierte un derivado de pirimidina 5 ó 6, obtenido mediante condensación de un derivado de 3-acil-(γ o δ)-lactona 3 y un derivado de guanidina 4 (por ejemplo, Lancaster Inc.) en una forma dihalogenada 7 seguido por ciclación y condensación con una amina primaria amina para obtener el compuesto 1 de la presente invención.

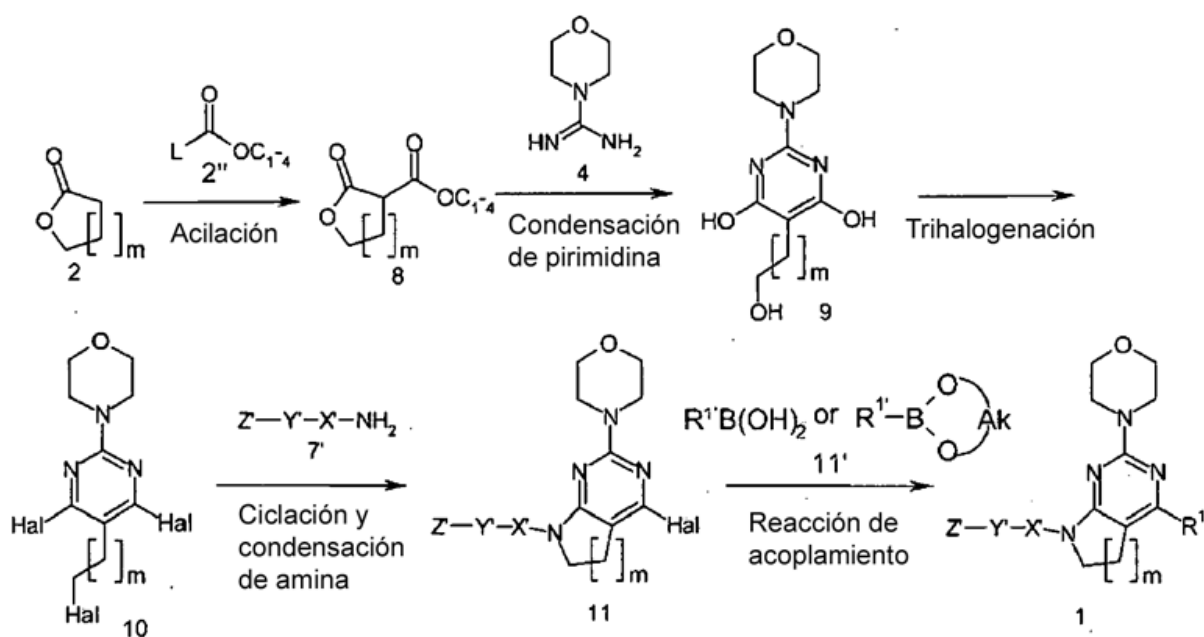
El derivado de 3-acil-(γ o δ)-lactona 3 puede prepararse fácilmente acilando una (γ o δ)-lactona 2 comercialmente disponible usando un método conocido (T. Miyadera, *et al.*, Chem. Pharm. Bull. Jpn., vol. 12, págs. 1344, 1964; K. Zbigniew, *et al.*, J. Org. Chem., vol. 52, págs. 4601, 1987; P.M. Pihko, *et al.*, Synlett., vol. 12, págs. 2115, 2004). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 3 haciendo reaccionar (γ o δ)-lactona 2 con un agente de acilación 2' (tal como cloruro de ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico) que tiene un grupo R^{1'} deseado en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, tolueno o benceno, y preferiblemente tetrahidrofurano, dietil éter, tolueno o benceno) en presencia de una base adecuada (tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, bis-trimetilsililamida de potasio, metal de sodio, bis-trimetilsililamida de sodio, diisopropilamida de litio o bis-trimetilsililamida de litio, y preferiblemente diisopropilamida de litio, bis-trimetilsililamida de litio, metóxido de sodio o metal de sodio) y a una temperatura adecuada (aunque variable según los tipos de disolvente y base y similares, la temperatura de reacción es normalmente de desde -78 °C hasta temperatura ambiente y preferiblemente de -78 a 0 °C). Aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 1 minuto a 24 horas y preferiblemente de 30 minutos a 5 horas.

La conversión de 3 obtenido de la manera descrita anteriormente en derivado de pirimidina 5 ó 6 puede llevarse a cabo usando un compuesto amínico conocido en forma de derivado de guanidina 4 en cumplimiento con una reacción de condensación conocida (M. Samimi, *et al.*, Tetrahedron Lett., vol. 13, págs. 3457, 1972; A. Gangjee, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 43, págs. 3837, 2000). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 5 y la fórmula 6 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 3 con el derivado de guanidina 4 (incluyendo sales de ácido inorgánico u orgánico del mismo) en un disolvente adecuado (tal como metanol, etanol, t-butanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietanol, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tolueno o benceno, y preferiblemente metanol, etanol, t-butanol, tetrahidrofurano, dimetoxietanol o 1,4-dioxano) y en presencia de una base adecuada (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, bis-trimetilsililamida de potasio, bis-trimetilsililamida de sodio, metal de sodio, bis-trimetilsililamida de litio, diisopropilamida de litio o trietilamina, y preferiblemente metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio o trietilamina) y a una temperatura adecuada (aunque variable según los tipos de disolvente y base y similares, la temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a 150 °C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120 °C). La mezcla de reacción puede irradiarse con microondas para acelerar la reacción.

5 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 7 mediante dihalogenación (y preferiblemente
 10 dicloración) de un derivado de pirimidina representado por las fórmulas 5 ó 6, o una mezcla de las mismas, según un
 método conocido (A. Gangjee, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 43, págs. 3837, 2000; P. Rajamanickam, *et al.*, Indian J.
 Chem., Sección B, vol. 26B, págs. 910, 1987). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la
 fórmula 7 haciendo reaccionar un derivado de pirimidina representado por las fórmulas 5 ó 6 o una mezcla de las
 mismas con un agente de halogenación adecuado (tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o reactivo de
 Vilsmeier, y preferiblemente oxiclورو de fósforo o reactivo de Vilsmeier) en un disolvente adecuado (tal como
 10 dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida,
 dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, tolueno, benceno o nitrobenceno, y preferiblemente
 dimetilformamida o diclorometano) o en ausencia de disolvente, y a una temperatura adecuada (aunque variable
 según los tipos de disolvente y base y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de temperatura
 ambiente a 150 °C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120 °C). Además, aunque variable según la
 15 temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 200 horas y
 preferiblemente de 5 a 100 horas. La mezcla de reacción puede irradiarse con microondas para acelerar la reacción.

Puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula 1 mediante una reacción de condensación conocida (A.
 Gangjee, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 43, págs. 3837, 2000; C.A. Leach, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 35, págs. 1845,
 1992) de un compuesto representado por la fórmula 7 con un derivado de amina primaria 7' adecuado que tiene
 20 grupos -X'-Y'-Z' deseados adquirido comercialmente o sintetizado. Concretamente, puede producirse un compuesto
 representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 7 con un derivado de
 amina primaria 7' adecuado que tiene grupos deseados en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano,
 dioxano, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo,
 tolueno o benceno, y preferiblemente tolueno, 1,4-dioxano, o dimetoxietano) en presencia de un catalizador de paladio
 25 adecuado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(OH)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂, paladio sobre carbono o
 negro de paladio, y preferiblemente PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ o Pd(O₂CCF₃)₂), un ligando (tal
 como PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, 2',6'-dimetoxi-2-(diclohexilfosfino)bifenilo (S-Phos), 2-
 diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) o 1,3-
 bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno); y una base adecuada (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,
 30 metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, bis-trimetilsililamida de potasio,
 bis-trimetilsililamida de sodio, metal de sodio, bis-trimetilsililamida de litio, diisopropilamida de litio, carbonato de cesio o
 fosfato de potasio, y preferiblemente carbonato de cesio, hidróxido de sodio, t-butóxido de sodio, fosfato de potasio o
 bistrimetilsililamida de litio). Aunque variable según los tipos de disolvente y base y similares, la temperatura de
 35 reacción es, por ejemplo, de temperatura ambiente a 160 °C y preferiblemente de 100 a 160 °C. Además, aunque
 variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a
 10 horas y preferiblemente de 30 minutos a 5 horas. La mezcla de reacción puede irradiarse con microondas para
 acelerar la reacción.

40 Etapa de reacción 1B



En las fórmulas, -OC₁₋₄ representa -alquilo xilo C₁₋₄ (y preferiblemente -metoxilo), -Ak- representa una cadena de
 alquileo lineal o ramificada compuesta por de 1 a 6 átomos de carbono (y preferiblemente -(1,1,2,2-trimetil-

etileno-), y L, m, Hal, X', Y', Z' y R^{1'} son tal como se definieron anteriormente.

El presente procedimiento de producción es un procedimiento para obtener el compuesto 1 de la presente invención convirtiendo un derivado de trihidroxilo 9, obtenido mediante condensación de un 3-alcoxicarbonil C₁₋₄-(γ o δ)-lactona 8 y derivado de guanidina 4, en una forma trihalogenada (y preferiblemente una forma de tricloro) 10, seguido por llevar a cabo una reacción de ciclación y condensación con una amina primaria 7' que tiene un grupo deseado y una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico 11'.

La 3-alcoxicarbonil C₁₋₄-(γ o δ)-lactona 8 puede producirse haciendo reaccionar con un agente de acilación adecuado (puede usarse agente de acilación 2'' que tiene un grupo -alquioxilo C₁₋₄ en lugar de -R^{1'} en el agente de acilación 2' en la etapa de reacción 1A (y en este caso, L es preferiblemente un átomo de cloro, -metoxilo o - metilcarboniloxilo), tal como cloroforniato de metilo o carbonato de dimetilo) en cumplimiento con el método para obtener 3 a partir de 2 en la etapa de reacción 1A.

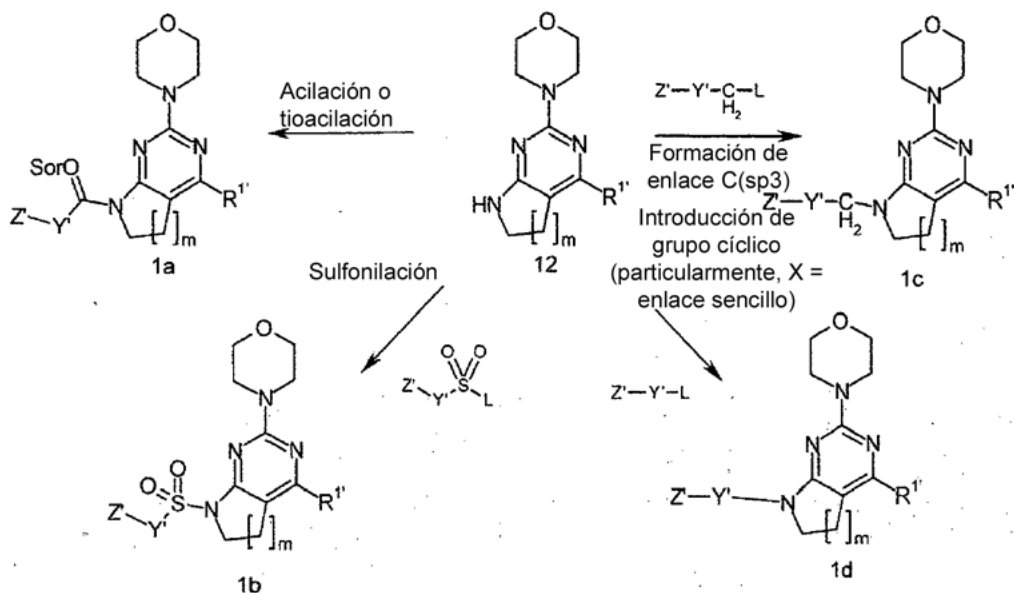
La conversión del 8 resultante en el derivado de pirimidina 9 puede llevarse a cabo mediante una reacción de condensación con el derivado de guanidina 4 en cumplimiento con el método para obtener el compuesto 5 o el compuesto 6 a partir del compuesto 3 de la etapa de reacción 1A (D.L. Dunn, *et al.*, J. Org. Chem., vol. 40, págs. 3713, 1975; K. Burdeska, *et al.*, Helv. Chim. Acta., vol. 64, págs. 113, 1981; P. Wang, *et al.*, Huaxue Xuebao, vol. 42, págs. 722, 1984). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 9 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 8 con el derivado de guanidina 4 (tal como un derivado de guanidina o sal de ácido inorgánico o sal de ácido orgánico del mismo) en un disolvente adecuado (tal como metanol, etanol, t-butanol, tetrahidrofurano, dimetoxietanol o 1,4-dioxano) y en presencia de una base adecuada (tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio o trietilamina) a una temperatura adecuada (desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente).

Puede producirse una forma trihalogenada 10 representada por la fórmula 10 en cumplimiento con la etapa de reacción para convertir el compuesto 5 o el compuesto 6, o una mezcla del compuesto 5 y el compuesto 6, en 7 en la etapa de reacción 1A. Concretamente, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula 10 halogenando un compuesto representado por la fórmula 9 en un disolvente adecuado (tal como dimetilformamida o diclorometano) o en ausencia de disolvente con un agente de halogenación adecuado (tal como oxicloruro de fósforo o cloruro de tionilo) a una temperatura adecuada (tal como desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente o del reactivo) (A. Gangjee, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 43, págs. 3837, 2000; P. Rajamanickam, *et al.*, Indian J. Chem., sección B, vol. 26B, págs. 910, 1987).

Puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula 11 mediante una reacción de condensación con un compuesto representado por la fórmula 10 y una amina primaria 7' que tiene el grupo -X'-Y'-Z' deseado en cumplimiento con la etapa de reacción a partir del compuesto 7 para dar el compuesto 1 en la etapa de reacción 1A (A. Gangjee, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 43, págs. 3837, 2000; C.A. Leach, *et al.*, J. Med. Chem., vol. 35, págs. 1845, 1992). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 11 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 10 con la amina primaria 7' en un disolvente adecuado (tal como tolueno, 1,4-dioxano o dimetoxietano), en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como -PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ o Pd(O₂CCF₃)₂), ligando (tal como PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, o 2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (S-Phos)), y una base adecuada (tal como carbonato de cesio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, fosfato de potasio o bis-trimetilsililamida de litio (LiN(TMS)₂) a una temperatura adecuada (de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente/reactivo).

Además, también puede sintetizarse un compuesto representado por la fórmula 11 llevando a cabo una reacción similar en ausencia de catalizador de paladio y ligando en la reacción descrita anteriormente (E. Bisagni, *et al.*, J. Org. Chem., vol. 47, págs. 1500, 1982).

Puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula 1 usando una reacción de condensación conocida entre un compuesto representado por la fórmula 11 y un derivado de ácido borónico que tiene un grupo R^{1'} deseado representado por la fórmula 11' (M. Havelkova, *et al.*, Synlett., págs. 1145, 1999; G. Luo, *et al.*, Tetrahedron Lett., vol. 43, págs. 5739, 2002). Concretamente, en la reacción con el derivado de ácido borónico 11', puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 11 con el derivado de ácido borónico 11' (tal como ácido fenilborónico opcionalmente sustituido, ácido heteroarilborónico opcionalmente sustituido o éster de ácido borónico tal como éster de pinacol de ácido arilborónico) en un disolvente adecuado (tal como tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o dimetoxietano) y en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ o Pd(O₂CCF₃)₂), ligando (tal como PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, 2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (S-Phos), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)), y una base adecuada (tal como carbonato de cesio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio o bis-trimetilsililamida de litio (LiN(TMS)₂) a una temperatura adecuada (de 0 a 110 °C y preferiblemente de 25 a 110 °C). Además, también puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1 usando un compuesto de aril-cinc preparado con un método conocido en lugar de ácido borónico (Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2ª ed., 2004, vol. 2, págs. 815).

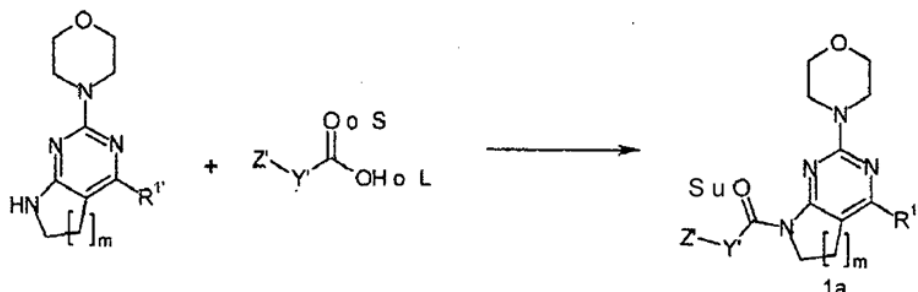


En las fórmulas, L, Y', Z', m y R¹ son igual que como se definieron anteriormente. Además, un "grupo cíclico" en este caso se refiere a un grupo cíclico deseado seleccionado del grupo de grupos de unión anteriormente definidos para Y.

El presente procedimiento de producción es un procedimiento de producción típico para producir diversas variaciones de la fórmula general (I) que tienen grupos representados por Z'-Y'-CO-, Z'-Y'-CS-, Z'-Y'-SO₂-, Z'-Y'-CH₂- o Z'-Y'- (en este caso, X' es un enlace sencillo) para los grupos Z'-Y'-X' anteriormente mencionados. Concretamente, este procedimiento permite la obtención de los compuestos 1a a 1d sometiéndolo a un compuesto de amino representado por la fórmula 12 que puede producirse en una etapa de reacción 3C que va a describirse posteriormente a acilación, tioacilación, sulfonilación, reacción de formación de enlace C(sp³)-N o reacción de introducción de grupo cíclico usando métodos conocidos.

Producción de compuestos representados por la fórmula 1a (parte 1)

Puede prepararse fácilmente un compuesto representado por la fórmula 1a mediante acilación o tioacilación de un compuesto representado por la fórmula 12 (que puede prepararse en la etapa de reacción 3C que va a describirse posteriormente) mediante un método conocido (reacción de acilación en presencia de un haluro carboxílico, anhídrido carboxílico o agente de condensación (método de haluro de ácido, método de anhídrido de ácido mixto o método de condensación)) (referencia: Experimental Chemistry Course, 4^a ed. (Maruzen), vol. 22, págs. 137; Tetrahedron, vol. 57, págs. 1551, 2001).



En las fórmulas, Y', Z', m y R¹ son igual que como se definieron anteriormente, L al que se hace referencia en este caso representa un grupo saliente (que va a describirse en detalle a continuación), preferiblemente representa un átomo de halógeno, -alcoxilo C₁₋₄ o -alquilcarboniloxilo C₁₋₄, y más preferiblemente un átomo de cloro, -metoxilo o -metilcarboniloxilo.

Esta reacción se logra haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 12 con un ácido carboxílico que tiene un Z'-Y'- deseado o un derivado reactivo de dicho ácido carboxílico (haluro de ácido, anhídrido de ácido mixto o éster de activo) en la etapa para producir el compuesto 1a.

Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, mediante un método de haluro de ácido, método de anhídrido de ácido mixto, método de éster activo o método de condensación.

5 El método de haluro de ácido se logra produciendo un haluro de ácido (L es un átomo de halógeno y preferiblemente un átomo de cloro en las fórmulas Z'-Y'-CO-L o Z'-Y'-CS-L mencionadas anteriormente) haciendo reaccionar un ácido carboxílico (Z'-Y'-COOH), ácido tiocarboxílico (Z'-Y'-CSOH) o ácido ditiocarboxílico (Z'-Y'-CSSH) y similares que tiene un Z'-Y'- deseado con un agente de halogenación (tal como cloruro de tionilo, cloruro oxálico o pentacloruro de fósforo) en un disolvente inerte y después haciendo reaccionar este haluro de ácido con un
10 compuesto representado por la fórmula 12 en un disolvente inerte. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de base en este caso.

Los ejemplos de disolventes inertes usados incluyen diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno y benceno,
15 mientras que los ejemplos preferibles incluyen diclorometano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida y acetonitrilo.

Los ejemplos de bases usadas incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina, hidruro de potasio, hidruro de sodio, bis-trimetilsililamida de potasio, bis-trimetilsililamida de sodio, metal de sodio, carbonato de
20 potasio, carbonato de cesio, bis-trimetilsililamida de litio y diisopropilamida de litio, mientras que los ejemplos preferibles incluyen trietilamina, diisopropilo etilamina, piridina, dimetilaminopiridina, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

Aunque variable según los tipos de disolvente y base y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de
25 -20 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente tanto para la reacción con agente de halogenación como para la reacción entre el haluro de ácido y el compuesto 12. Aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es de 15 minutos a 100 horas y preferiblemente de 30 minutos a 80 horas.

30 El método de anhídrido de ácido mixto método se logra haciendo reaccionar un halogenoformiato de alquilo C₁₋₆ o anhídrido alquilcarboxílico C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) con un ácido carboxílico que tiene un Z'-Y'- deseado (tal como Z'-Y'-COOH o Z'-Y'-CSOH) para producir un anhídrido de ácido mixto (en este caso L representa alquilcarboniloxilo C₁₋₆ y preferiblemente metoxicarboniloxilo o etoxicarboniloxilo en las fórmulas Z'-Y'-CO-L o Z'-Y'-CS-L mencionadas anteriormente) seguido
35 por hacer reaccionar el anhídrido de ácido mixto y un compuesto representado por la fórmula 12. La reacción para producir el anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto incluyendo un halogenocarbonato de alquilo C₁₋₆ tal como clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo o clorocarbonato de hexilo (y preferiblemente clorocarbonato de etilo o clorocarbonato de isobutilo), un anhídrido alquilcarboxílico C₁₋₆ tal como anhídrido acético o anhídrido propionico (y preferiblemente anhídrido acético), y se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte en presencia de base.

Las mismas bases y disolventes inertes usados en el método de haluro de ácido método de esta etapa se usan para la base y el disolvente inerte. Aunque variable según el tipo de disolvente y similares, la temperatura de reacción es
45 normalmente de -20 a 50 °C (y preferiblemente de 0 a 30 °C). Aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 24 horas (y preferiblemente de 30 minutos a 15 horas).

El método de condensación se lleva a cabo haciendo reaccionar directamente un compuesto representado por la fórmula 12 con un ácido carboxílico (Z'-Y'-COOH), ácido tiocarboxílico (Z'-Y'-CSOH) o ácido ditiocarboxílico (Z'-Y'-CSSH) que tiene un Z'-Y'- deseado en un disolvente inerte, en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base (y preferiblemente en presencia de una base).

Los ejemplos de los disolventes inertes usados incluyen diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, tolueno y benceno,
55 mientras que los ejemplos preferibles incluyen diclorometano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida y acetonitrilo.

Además, los ejemplos de los agentes de condensación usados incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de bromo-tris(pirrolidino)-fosfonio (PyBrOP),
60 clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl) o hexafluorofosfato de (benzotriazoliloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HODhBt) e hidroxibenzotriazol (HOBt). Además, otros ejemplos incluyen la combinación de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y la combinación de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl) y 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HODhBt).

Además, los ejemplos de bases usadas incluyen diisopropilamina, trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina,
65

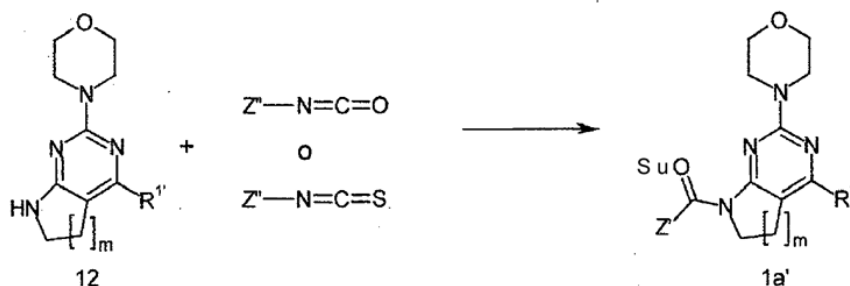
hidruro de potasio, hidruro de sodio, bistrimetilsililamida de potasio, bistrimetilsililamida de sodio, metal de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bistrimetilsililamida de litio, diisopropilamida de litio, y los ejemplos preferibles incluyen diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio.

5 Esta reacción permite la producción mediante reacción a una temperatura de reacción adecuada (aunque variable según los tipos de disolvente y base y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente).

10 Producción de compuestos representados por la fórmula 1a (parte 2)

Ejemplos de producción de compuestos representados por la fórmula 1a en particular los que tienen un grupo Z'-Y'-CO y un grupo Z'-Y'-CS- en los que Y' es un enlace sencillo (compuestos representados por la siguiente fórmula 1a') (método que usa isocianato o tioisocianato, método que usa un agente de carbonilación o agente de tiocarbonilación, o método que usa un haluro de carbamoilo o haluro de tiocarbamoilo).

15 Método que usa isocianato o tioisocianato



20 La reacción indicada en la fórmula de reacción anterior (en la que, Y', m y R^{1'} son igual que como se definieron anteriormente, y Z' y Z'' se definirán a continuación) es un método para producir un compuesto representado por la fórmula 1a' haciendo reaccionar un isocianato (Z''-N=C=O) o tioisocianato (Z''-N=C=S) que sirve como precursor que puede derivarse para dar un Z' deseado con un compuesto representado por la fórmula 12.

25 Un compuesto representado por la fórmula 1a' es particularmente un compuesto representado por la fórmula 1a en la que Y' es un enlace sencillo y tiene un grupo Z'-CO- y un grupo Z'-CS-, y en este caso, Z' se refiere particularmente a un grupo entre los grupos de Z seleccionados de los siguientes grupos: -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-COOR', -NR-alquileo C₁₋₆-CONR'R'', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'COR'', -NR-alquileo C₁₋₆-OR', -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc, -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc y -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc, o el grupo anterior protegido con un grupo protector adecuado, y este método es una reacción para producir dicho compuesto.

35 Esta reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 12 con un isocianato (Z''-N=C=O) o tioisocianato (Z''-N=C=S) que es un precursor para derivarse para dar un Z' deseado (y en este caso, los ejemplos de Z'' incluyen -R (y este R no es un átomo de hidrógeno), -alquileo C₁₋₆-COOR', -alquileo C₁₋₆-CONR'R'', -alquileo C₁₋₆-NR'R'', -alquileo C₁₋₆-NR'COR'', -alquileo C₁₋₆-OR', -Cyc, -Cyc-Cyc, -Cyc-CO-Cyc, -Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc, -Cyc-NR'-Cyc, -Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc, -alquileo C₁₋₆-Cyc, -alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc, -alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc o los grupos anteriores protegidos con un grupo protector adecuado) en un disolvente inerte y en presencia de base.

45 Los ejemplos de disolventes inertes usados incluyen disolventes basados en halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano, disolventes basados en compuestos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, quinolina o clorobenceno, ciclohexano, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y acetonitrilo, los ejemplos preferibles incluyen disolventes basados en halógeno tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, disolventes basados en éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano, disolventes basados en compuestos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, quinolina o clorobenceno, dimetilacetamida, dimetilformamida y N-metilpirrolidona, y los ejemplos más preferibles incluyen 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano y tolueno.

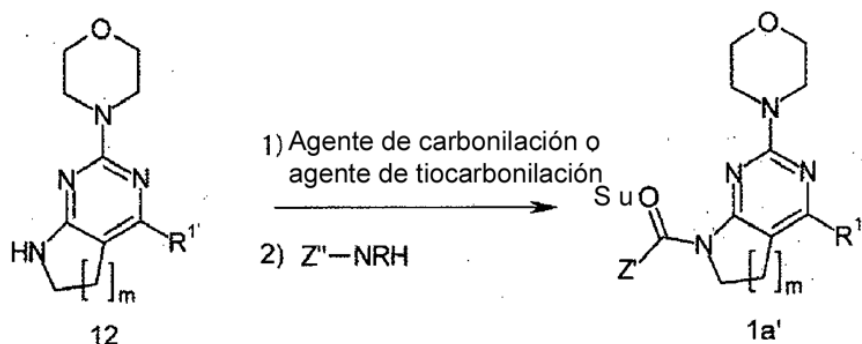
50 Los ejemplos de bases usadas incluyen aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, piridina, dimetilaminopiridina y pirazina, mientras que los ejemplos preferibles incluyen trietilamina y dimetilaminopiridina. Aunque variable según el tipo de disolvente usado y similares, la temperatura de reacción es

55

normalmente de -30 a 200 °C y preferiblemente de 20 a 120 °C. Aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 48 horas y preferiblemente de 30 minutos a 48 horas.

- 5 Los compuestos sintetizados con la reacción anteriormente mencionada también pueden sintetizarse mediante métodos alternativos. A continuación se proporciona una descripción de esos métodos alternativos.

[Método alternativo 1] Método que usa agente de carbonilación o agente de tiocarbonilación



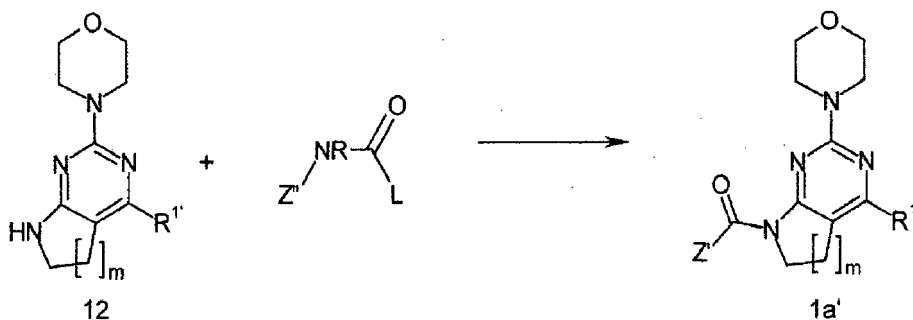
10 La reacción representada por la fórmula de reacción anterior (en la que, Z', Z'', m y R^{1'} son igual que como se definieron anteriormente) es una reacción para producir un compuesto representado por la fórmula 1a' anterior haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 12 con una amina en forma de un precursor que puede derivarse para dar un Z' (Z''-NHR) deseado en un disolvente inerte y en presencia de un agente de carbonilación o agente de tiocarbonilación. En esta reacción, Z''-NHR puede introducirse en el compuesto representado por la fórmula 12 tras haber hecho reaccionar el agente de carbonilación o agente de tiocarbonilación, o el agente de carbonilación o agente de tiocarbonilación y Z''-NHR puede introducirse simultáneamente con el compuesto representado por la fórmula 12. Además, esta reacción también puede llevarse a cabo en presencia de base (y preferiblemente en presencia de base).

15 Los ejemplos del agente de carbonilación incluyen fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, ácido halogenofórmico (y preferiblemente ácido clorofórmico), éster alquílico C₁₋₆ de ácido halogenofórmico (preferiblemente éster alquílico C₁₋₆ de ácido clorofórmico, y más preferiblemente cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo), éster nitrofenílico de ácido halogenofórmico (y preferiblemente cloroformiato de 4-nitrofenilo), anhídrido de ácido alquilcarboxílico C₁₋₆ (y preferiblemente anhídrido acético), mientras que los ejemplos preferibles incluyen fosgeno, trifosgeno, ácido clorofórmico, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo y anhídrido acético, y los ejemplos de agentes de tiocarbonilación incluyen tiosfosgeno, usándose preferiblemente tiosfosgeno.

20 En la amina que sirve como precursor de un -Z' (Z''-NHR) deseado, Z'' se define en este caso mediante el método anteriormente mencionado que usa isocianato o tioisocianato, y R es igual que como se definió anteriormente.

25 Los disolventes inertes y bases usados son iguales que los usados en el método que usa isocianato o tioisocianato descrito anteriormente, y aunque variable según el tipo de disolvente y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -30 a 200 °C y preferiblemente de 20 a 120 °C. El tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 48 horas y preferiblemente de 30 minutos a 48 horas aunque variable según la temperatura de reacción y similares.

[Método alternativo 2] Método que usa derivado de carbamoilo



La reacción representada por la fórmula de reacción anterior (en la que, Z', Z'', m y R¹ son igual que como se definieron anteriormente, y en este caso, L es tal como se describe a continuación) es una reacción para producir un compuesto representado por la fórmula 1a' (y particularmente un compuesto en el que X = CO) haciendo reaccionar un derivado de carbamoilo en forma de un precursor que puede derivarse para dar un Z' deseado y un compuesto representado por la fórmula 12 en un disolvente inerte. En este caso, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de base.

El derivado de carbamoilo se representa por la fórmula anterior Z''-NR-CO-L y en este caso, L es un átomo de halógeno (y preferiblemente un átomo de cloro) o alcoxilo C₁₋₆. Un ejemplo preferible del derivado de carbamoilo es cloruro de carbamoilo.

Además, los disolventes inertes y bases usados son los mismos que los usados en el método que usa isocianato o tioisocianato descrito anteriormente, y aunque variable según el tipo de disolvente y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -30 a 200 °C y preferiblemente de 20 a 120 °C. El tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 48 horas y preferiblemente de 30 minutos a 48 horas aunque variable según la temperatura de reacción y similares.

Producción de compuestos representados por la fórmula 1b

Puede prepararse fácilmente un compuesto representado por la fórmula 1b sulfonando un compuesto representado por la fórmula 12 según un método conocido (M. Loegers, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., vol. 117, págs. 9139, 1995; H. Tanaka, *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., vol. 61, págs. 310, 1988; J.F. Rousseau, *et al.*, Heterocycles, vol. 55, págs. 2289, 2001). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1b haciendo reaccionar el compuesto 12 con un agente de sulfonación que tiene un grupo -Y'-Z' deseado (tal como cloruro de ácido sulfónico, anhídrido de ácido sulfónico, cloruro de sulfamoilo, imida de ácido sulfónico o éster de sulfamoilo, y preferiblemente cloruro de ácido sulfónico, anhídrido de ácido sulfónico o cloruro de sulfamoilo) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, tolueno o benceno, y preferiblemente diclorometano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (tal como hidruro de potasio, hidruro de sodio, bis-trimetilsililamida de potasio, bis-trimetilsililamida de sodio, metal de sodio, bistrimetilsililamida de litio, diisopropilamida de litio, trietilamina, carbonato de potasio o carbonato de cesio, y preferiblemente trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio) y a una temperatura adecuada (aunque variable según los tipos de disolvente, base y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente). Además, aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 48 horas y preferiblemente de 30 minutos a 10 horas.

Producción de compuestos representados por la fórmula 1c

Puede producirse un compuesto 1c que tiene un grupo Z'-Y'-CH₂- sometiendo Z'-Y'-CH₂-L que tiene un grupo -Y'-Z' deseado y un compuesto representado por la fórmula 12 a una reacción de formación de enlace C-N. Esta reacción de formación de enlace C-N puede llevarse a cabo fácilmente mediante una reacción de N-alkilación conocida (Handbook of Organic Chemistry Experimentation, 1ª ed. (1990), vol. 3, págs. 98). Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1c haciendo reaccionar el compuesto 12 con un reactivo Z'-Y'-CH₂-L que tiene un grupo Z'-Y'- deseado (en el que, L se refiere a un grupo saliente y particularmente un átomo de halógeno, éster de ácido sulfónico o sulfato de dialquilo, y preferiblemente un haluro de alquilo o éster de ácido sulfónico) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetoamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, tolueno o benceno, y preferiblemente tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida, acetona o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, bis-trimetilsililamida de potasio, bis-trimetilsililamida de sodio, metal de sodio, bis-trimetilsililamida de litio, diisopropilamida de litio, trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio o tributilfosfina, y preferiblemente trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio o tributilfosfina) y a una temperatura adecuada (aunque variable según los tipos de disolvente, base y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente). Además, aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 48 horas y preferiblemente de 30 minutos a 10 horas.

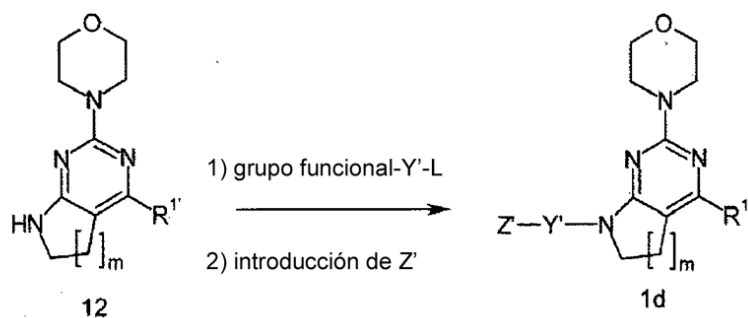
Producción de compuestos representados por la fórmula 1d (parte 1)

Puede producirse un compuesto 1d que tiene un grupo Z'-Y'-X' en el que X' es un enlace sencillo introduciendo un grupo cíclico mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto representado por la fórmula 12 y Z'-Y'-L que tiene un grupo cíclico deseado seleccionado del grupo de grupos de unión para Y de fórmula general (I) (en el que, L se refiere a un grupo saliente y particularmente un átomo de halógeno o -trifluorometanosulfonilo). En otras palabras, esta reacción de acoplamiento es una reacción para introducir un grupo cíclico, por ejemplo, mediante una reacción de

acoplamiento conocida con un grupo cíclico halogenado (Org. Lett., vol. 2, págs. 1101, 2000; Tetrahedron Lett., vol. 42, págs. 7155, 2001). Concretamente, el compuesto 1d puede producirse haciendo reaccionar el compuesto 12 con Z'-Y'-L en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, tolueno o benceno, y preferiblemente tolueno, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano o dimetilformamida) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂, paladio sobre carbono, negro de paladio o Pd(OH)₂, y preferiblemente PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ o Pd(O₂CCF₃)₂), un ligando (tal como P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2',4',6'-trisisopropil-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 4,5-bisdifenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno o sal de 1,3-dialildihidroimidazolio, y preferiblemente BINAP, 2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o 2',4',6'-trisisopropil-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo), y una base adecuada (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, bis-trimetilsililamida de potasio, bis-trimetilsililamida de sodio, bis-trimetilsililamida de litio (LiN(TMS)₂), diisopropilamida de litio, carbonato de cesio, t-butóxido de potasio o fosfato de potasio, y preferiblemente carbonato de cesio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, fosfato de potasio o litio bis-trimetilsililamida) y a una temperatura adecuada (aunque variable según los tipos de disolvente, base y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente). Además, aunque variable según la temperatura de reacción y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 100 horas y preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Producción de compuestos representados por la fórmula 1d (parte 2)

También puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1d pasando a través de una reacción de dos etapas además del método descrito anteriormente.



La reacción representada por la fórmula de reacción anterior [en la que, Y', Z', m, R^{1'} y L son igual que como se definieron anteriormente, y en este caso, L particularmente representa un átomo de halógeno o trifluorometanosulfonilo (y preferiblemente un átomo de bromo o átomo de yodo), y el grupo funcional es tal como se describe a continuación] es una reacción para producir un compuesto representado por la fórmula 1d llevando a cabo de manera secuencial reacciones para el acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula 12 y un compuesto representado por (grupo funcional)-Y'-L seguido por la introducción de Z'.

La reacción de acoplamiento entre un compuesto representado por la fórmula 12 y un compuesto representado por (grupo funcional)-Y'-L puede llevarse a cabo de la misma manera que el procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula 1d (parte 1) tal como se describió anteriormente. El grupo funcional en este (grupo funcional)-Y'-L es un grupo funcional capaz de participar en una reacción para introducir Z' (incluyendo diversas reacciones de acoplamiento, por ejemplo, mediante un método de haluro de ácido, método de éster activo, método de condensación o método de aminación reductiva), ejemplos de los cuales incluyen sustituyentes que contienen un grupo tal como un halógeno (cloro, bromo o yodo), carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆ o grupo formilo (y en este caso, el grupo formilo puede estar protegido, y ejemplos de grupos formilo protegidos incluyen grupos di-alcoximetilo C₁₋₆ y cicloacetal, mientras que los ejemplos preferibles incluyen grupos dimetoximetilo, dietoximetilo, 1,3-dioxan-2-ilo y 1,3-dioxolan-2-ilo). Los ejemplos preferibles de grupos funcionales capaces de participar en la reacción incluyen grupos cloro, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y formilo (y estos están preferiblemente protegidos).

La reacción para introducir de manera continua Z' se logra llevando a cabo una reacción de acoplamiento con un precursor derivado para dar un Z' deseado en un compuesto obtenido en la reacción de acoplamiento entre un compuesto representado por la fórmula 12 y un compuesto representado por (grupo funcional)-Y'-L.

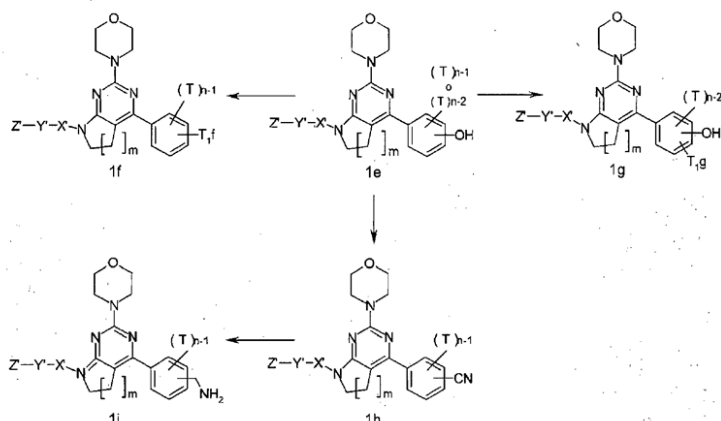
Por ejemplo, en el caso en el que el grupo funcional capaz de participar en la reacción en el (grupo funcional) es un carboxilo o alcoxicarbonilo C₁₋₆ (y preferiblemente un carboxilo o metoxicarbonilo), esta reacción se logra mediante una reacción de esterificación o amidación (y puede llevarse a cabo de la misma manera que la reacción de

acilación mencionada anteriormente, concretamente un método de haluro de ácido, método de anhídrido de ácido mixto, método de éster activo, método de condensación y similares) con Z"-OH o Z"-NHR (en los que Z" es el mismo que se definió anteriormente, y R es tal como se define en la reivindicación 1).

5 Además, en el caso en el que el grupo funcional que puede participar en la reacción en el (grupo funcional) es un grupo formilo, esta reacción puede lograrse mediante una reacción de acoplamiento en forma, por ejemplo, de una reacción de aminación reductiva con Z"-NHR o Cyc' (y en este caso, Cyc' es un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno, puede contener además de 1 a 3 de otros heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y dicho anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno tiene preferiblemente de 5 a 6 miembros, ejemplos del cual imidazolidina, oxazolidina, piperazina y morfolina). Si la reacción de amidación reductiva se lleva a cabo en presencia de Z"-NHR (y en este caso, Z" y R son igual que como se definieron anteriormente) además de un agente de reducción de hidruro, se produce aminación reductiva y se obtiene la amina correspondiente. Los ejemplos de agentes reductores de hidruro incluyen cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio, y triacetoxiborohidruro de sodio es preferible.

15 Además, en el caso en el que el grupo funcional capaz de participar en la reacción en el (grupo funcional) es un halógeno (y preferiblemente cloro), la reacción puede llevarse a cabo mediante una reacción de acoplamiento con Z'-H (y en este caso, un ejemplo de Z' es -Cyc, y en este caso Cyc es preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno, puede contener además de 1 a 3 de otros heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y dicho anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno tiene preferiblemente de 5 a 6 miembros, y es más preferiblemente pirimidina, piperazina o morfolina y similares) de la misma manera que el procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula 1d (parte 1).

25 Etapa de reacción 2A



30 En las fórmulas anteriores, X', Y', Z', T, n y m son igual que como se definieron anteriormente. Además, -T_{1f} representa particularmente un grupo seleccionado de -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -O-alquileo C₁₋₆-Cyc, -O-COOR, -O-COR y -OCONRR' (y en este caso, R, R' y Cyc son igual que como se definieron anteriormente) entre los T definidos anteriormente, o -sulfoniloxilo. Además, -T_{1g} representa particularmente -halógeno entre los T definidos anteriormente, o -CH₂-NRR'.

35 Este procedimiento de producción es un procedimiento para producir un compuesto en el que R₁ en la fórmula general (I) es R_{1a} en particular. Este procedimiento incluye un método para obtener el compuesto 1f aplicando reacciones de O-alkilación, acilación y sulfonilación usando métodos conocidos, un método para obtener el compuesto 1g aplicando una reacción para introducir un sustituyente electrófilo en un anillo aromático que tiene un sustituyente hidroxilo, y un método para obtener un compuesto de amino 1i correspondiente convirtiendo el compuesto 1e en un compuesto de ciano representado por la fórmula 1h seguido por reducción, con respecto a un compuesto sustituido con hidroxilo representado por la fórmula 1e en particular entre los compuestos representados por la fórmula general (I) capaces de sintetizarse en la etapa de reacción 1A a C.

40 Preparación de compuesto O-alkilado representado por la fórmula 1f

45 Puede producirse un compuesto O-alkilado representado por la fórmula 1f (un compuesto en el que R₁ representa un grupo fenilo (R_{1a}) y un sustituyente -T_{1f} del mismo es -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆ u -O-alquileo C₁₋₆-Cyc en particular entre los T definidos anteriormente T) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 1e con un agente de alkilación (tal como un haluro de alquilo, éster de ácido sulfónico o epóxido) que tiene un grupo deseado (tal como -R, -halogeno-alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₁₋₆-Cyc) en un disolvente adecuado (tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida, acetona o acetonitrilo), en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio o

tributilfosfina) y a una temperatura adecuada (de 0 °C al punto de ebullición del disolvente). Como método alternativo que no usa una base, puede sintetizarse un compuesto representado por la fórmula 1f mediante alquilación usando una reacción de Mitsunobu (Organic Reactions, Nueva York, vol. 42, págs. 335, 1992).

5 Preparación de compuesto O-acilado representado por la fórmula 1f

10 Puede producirse un compuesto O-acilado representado por la fórmula 1f (un compuesto en el que R¹ es un grupo fenilo (R_{1a}) y un sustituyente -T_{1f} del mismo es -O-COOR, -O-COR u -O-CONRR' en particular entre los T definidos anteriormente) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 1e con un agente de acilación deseado (tal como cloruro de ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, éster de ácido clorofórmico, cloruro de carbamoilo o isocianato) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, diclorometano, dimetilformamida, acetona o acetonitrilo) y en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidruro de sodio) a una temperatura adecuada (de 0 a 150 °C).

15 Producción de compuesto O-sulfonilado representado por la fórmula 1f

20 Puede producirse un compuesto O-sulfonilado representado por la fórmula 1f (un compuesto en el que R¹ es un grupo fenilo (R_{1a}) y un sustituyente -T_{1f} del mismo es -sulfoniloxilo en particular) haciendo reaccionar el compuesto 1e con un agente de sulfonación deseado (tal como cloruro de ácido sulfónico, anhídrido de ácido sulfónico o cloruro de sulfamoilo) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, diclorometano, dimetilformamida, acetona o acetonitrilo) y en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidruro de sodio) a una temperatura adecuada (de 0 a 150 °C). Los compuestos que tienen un grupo -O-sulfonilo como sustituyente del grupo fenilo son útiles como compuestos intermedios para obtener compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

25 Preparación de compuestos representados por la fórmula 1g

30 Puede sintetizarse un compuesto representado por la fórmula 1g (un compuesto en el que R¹ es un grupo fenilo (R_{1a}) y un sustituyente -T_{1g} del mismo es -halógeno, -CH₂-NRR' o -CH₂- (anillo heterocíclico que contiene nitrógeno) en particular entre los T definidos anteriormente) mediante una reacción de sustitución electrófila conocida en el anillo aromático que tiene un sustituyente hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula 1e (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 46(23), 4933-4945, 2003). Concretamente, puede obtenerse un compuesto halogenado representado por la fórmula 1g haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 1e con un agente de halogenación adecuado (tal como una molécula de bromo, N-bromosuccinimida (NBS), molécula de yodo, cloruro de yodo, N-yodosuccinimida (NIS) o N-clorosuccinimida (NCS)). Además, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1g en la que se ha introducido -CH₂-NRR' o -CH₂- (anillo heterocíclico que contiene nitrógeno) haciendo reaccionar una amina secundaria deseada (tal como dimetilamina, dietilamina, piperidina, pirrolidina, N-metilpiperazina o morfolina) y formaldehído en presencia de un catalizador ácido adecuado (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, acético ácido, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico).

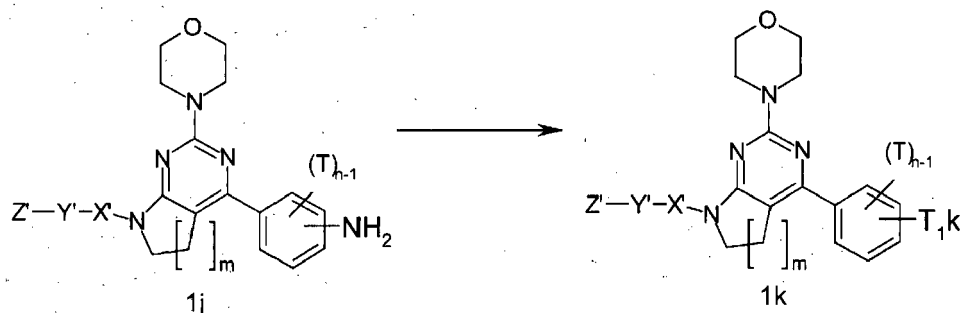
35 Preparación de compuestos representados por la fórmula 1h

40 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1h (un compuesto en el que R¹ es un grupo fenilo (R_{1a}) y un sustituyente T del mismo es -CN en particular) cianurando un sustituyente hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula 1e usando un método conocido. Concretamente, puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1h mediante trifluorometanosulfonilación del compuesto 1e con un reactivo de trifluorometanosulfonilación (tal como anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) y en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina o piridina), y haciendo reaccionar el éster de ácido trifluorometanosulfónico resultante con un agente de cianuración (tal como cianuro de cinc o cianuro de sodio) en un disolvente adecuado (tal como dimetilformamida, dimetil éter o tetrahidrofurano) y en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ o Pd(O₂CCF₃)₂) y un ligando (tal como P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃ o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo) a una temperatura adecuada (de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente/reactivos). El compuesto que tiene un grupo ciano como sustituyente, este compuesto es útil como compuesto intermedio para obtener un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención.

45 Preparación de compuestos representados por la fórmula 1i

50 Puede producirse el compuesto 1i en el que el sustituyente T es -CH₂-NH₂ en particular llevando a cabo la reducción del grupo ciano del compuesto 1h en un disolvente adecuado (tal como metanol o tetrahidrofurano) y en presencia de un catalizador de paladio (tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio) en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto en el que el sustituyente T es -CH₂-NH₂ en particular es útil como compuesto intermedio para obtener un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

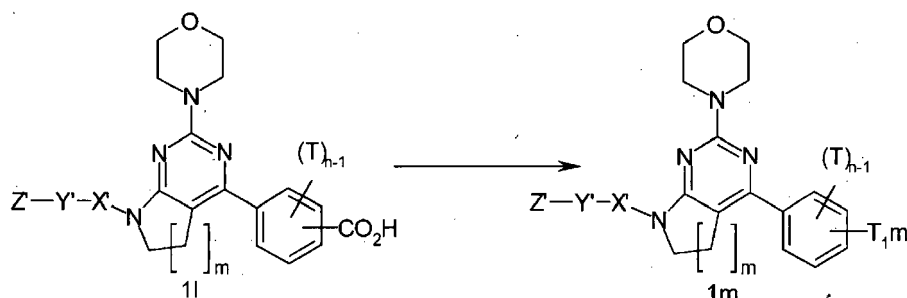
55 Etapa de reacción 2B



5 En las fórmulas anteriores, X', Y', Z', m, n y T son igual que como se definieron anteriormente, y T_{1k} es particularmente -NRSO₂R' o -NRCOR' entre los T definidos anteriormente (y en este caso, R y R' son iguales que como se definieron en la fórmula (I)).

10 Este procedimiento de producción es un procedimiento para obtener el compuesto 1k sometiendo un compuesto sustituido con amino representado por la fórmula 1j a una reacción de N-acilación (introducción de un grupo -CO-alquilo C₁₋₆) o de N-sulfonilación usando un método conocido. La producción puede llevarse a cabo usando un método conocido de manera similar al caso de la etapa de reacción 1C (tal como una reacción de condensación usando un ácido carboxílico y similares y dicitohexilcarbodiimida o usando un reactivo de carbodiimida soluble en agua y similares, o una reacción de acilación usando un anhídrido de ácido o haluro de ácido: Experimental Chemistry Course, 4^a ed. (Maruzen), vol. 22, págs. 137; Tetrahedron, vol. 57, págs. 1551, 2001). Un compuesto
15 representado por la fórmula 1k obtenido de esta manera es útil como compuesto de fórmula (I) o como compuesto intermedio para obtener un compuesto de fórmula (I).

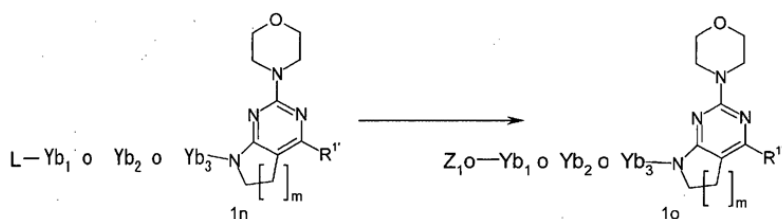
Etapa de reacción 2C



20 En las fórmulas anteriores, X', Y', Z', m, n y T son igual que como se definieron anteriormente, y -T_{1m} se refiere particularmente a un grupo seleccionado de -COOR, -COO-alquilo C₁₋₆-OR, -COO-alquilo C₁₋₆-NRR', -COO-alquilo C₁₋₆-Cyc, -CONRR', -CONR-alquilo C₁₋₆-OR', -CONR-alquilo C₁₋₆-NR'R'', -CONR-alquilo C₁₋₆-CONR'R'', -CONR-Cyc o -CONR-alquilo C₁₋₆-Cyc entre los T definidos anteriormente.

30 Este procedimiento de producción es un procedimiento para producir un compuesto en el que R¹ en la fórmula general (I) es R_{1a} en particular. Entre estos compuestos representados por la fórmula general (I) que pueden sintetizarse en cumplimiento con las etapas de reacción 1A a C, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula 1m llevando a cabo una reacción de esterificación o amidación usando un método conocido con un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula 1l. Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 1m mediante una reacción de condensación (reacción de esterificación o amidación, Experimental Chemistry Course, 4^a ed. (Maruzen), vol. 22, págs. 137; Tetrahedron, vol. 57, págs. 1551, 2001) entre un compuesto
35 de ácido carboxílico representado por la fórmula 1l y un alcohol que tiene un grupo deseado (tal como HOR, HO-alquilo C₁₋₆-OR, HO-alquilo C₁₋₆-NRR' o HO-alquilo C₁₋₆-Cyc) o una amina que tiene un grupo deseado (tal como HNRR', HNR-alquilo C₁₋₆-OR', HNR-alquilo C₁₋₆-NR'R'', NHR-alquilo C₁₋₆-CONR'R'', HNR-Cyc o HNR-alquilo C₁₋₆-Cyc) usando un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida o reactivo de carbodiimida soluble en agua.

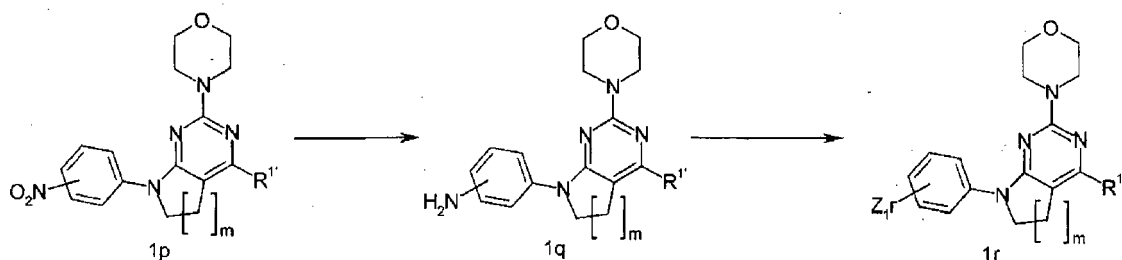
40 Etapa de reacción 2D



En las fórmulas anteriores, Yb₁, Yb₂, Yb₃, m, R^{1'} y L son igual que como se definieron anteriormente, y Z_{1o} es particularmente un grupo seleccionado de -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'' o -NR-alquileo C₁₋₆-OR' entre los Z definidos anteriormente (y R, R' y R'' son igual que como se definieron anteriormente).

Este procedimiento de producción es un procedimiento para obtener un compuesto representado por la fórmula 1o sustituyendo un grupo amino (tal como -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'' o -NR-alquileo C₁₋₆-OR') o un grupo alcoxilo (tal como -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆ u -O-alquileo C₁₋₆-Cyc) en un compuesto representado por la fórmula 1n que es un aspecto de un compuesto de fórmula (I), en la que X es particularmente un enlace sencillo e Y es particularmente Yb₁, Yb₂ o Yb₃ que tiene un grupo saliente L (y de manera particularmente preferible un átomo de halógeno y similares) en el anillo aromático representado por Yb₁, Yb₂ o Yb₃ usando un método de sustitución conocido (ejemplo de sustitución de grupo amino: E. Bisagni, *et al.*, J. Org. Chem., vol. 47, págs. 1500, 1982; ejemplo de sustitución de grupo alcoxilo: L.W. Deady, *et al.*, Australian J. Chem., vol. 35, págs. 2025, 1982). Además, también puede producirse un compuesto sustituido con grupo amino 1m mediante una reacción de acoplamiento con una amina deseada usando un catalizador de paladio de la misma manera que la producción del compuesto 1d en la etapa de reacción 1C descrita anteriormente.

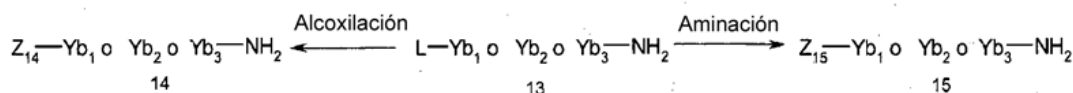
Etapa de reacción 2E



En las fórmulas anteriores, m y R^{1'} son igual que como se definieron anteriormente, y Z_{1r} es particularmente un grupo seleccionado de -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'', -NR-alquileo C₁₋₆-OR' o -NRSO₂R' entre los Z definidos anteriormente (y R, R' y R'' son igual que como se definieron anteriormente).

Este procedimiento de producción es un procedimiento para obtener un compuesto de amino correspondiente 1q (un aspecto de un compuesto de fórmula (I)) reduciendo un compuesto de nitro representado por la fórmula 1p, y obtener además un compuesto representado por la fórmula 1r mediante amidación, carbamación, ureación o sulfonilación. Estos compuestos pueden producirse usando un método conocido de manera similar al caso de la etapa de reacción 1C. Un compuesto representado por la fórmula 1r obtenido de esta manera es útil como compuesto de fórmula (I) o como compuesto intermedio para obtener un compuesto de fórmula (I).

Etapa de reacción 3A: Procedimiento de síntesis general de bloque de síntesis – anilina sustituida



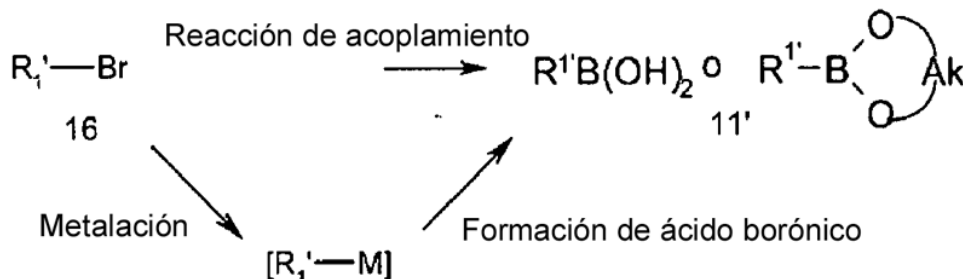
En las fórmulas anteriores, Yb₁, Yb₂, Yb₃ y L son igual que como se definieron anteriormente, Z₁₄ particularmente se refiere a -OR u -O-halogeno-alquilo C₁₋₆ entre los Z definidos anteriormente, y Z₁₅ particularmente se refiere a un grupo seleccionado de -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'' o -NR-alquileo C₁₋₆-OR' entre los Z definidos anteriormente (y R, R' y R'' son igual que como se definieron anteriormente).

Este procedimiento de producción es un procedimiento para obtener un compuesto representado por la fórmula 14 o fórmula 15, respectivamente, sustituyendo un grupo amino (tal como -NRR', -NR-alquileo C₁₋₆-NR'R'' o -NR-alquileo C₁₋₆-OR') o un grupo alcoxilo (tal como -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆ u -O-alquileo C₁₋₆-Cyc) en un compuesto que tiene un grupo saliente (y de manera particularmente preferible un átomo de halógeno) en el anillo

heterocíclico representado por la fórmula 13 mediante una reacción de sustitución nucleófila usando un método conocido tal como se explicó en la etapa de reacción 2D.

Etapa de reacción 3B: Procedimiento de síntesis general de bloque de síntesis - ácido borónico

5



En las fórmulas anteriores, R^{1'}, ácido borónico o un éster de ácido borónico representado por la fórmula 11', y Ak son tal como se definieron anteriormente, y M representa un grupo seleccionado de -Li, -Mg-Br o -Mg-Cl.

10

Este procedimiento de producción es un procedimiento para obtener un compuesto representado por la fórmula 11' convirtiendo un compuesto que tiene un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo en el anillo de un compuesto aromático representado por la fórmula 16 en ácido borónico usando un método conocido (E. Tyrrell, *et al.*, *Synthesis*, págs. 469, 2003; A. Suzuki *et al.*, *Chem. Rev.*, vol. 95, págs. 2457, 1995).

15

Concretamente, la producción de ácido borónico y éster de ácido borónico 11' mediante una reacción de acoplamiento en el compuesto de halógeno aromático 16 usando un catalizador de paladio puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto 16 con un alcoxidiborano (tal como bis(pinacolato)diborano o bis(neopentilglicolato)diborano) en un disolvente adecuado (tal como tolueno, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida) y en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ o Pd(O₂CCF₃)₂), un ligando (tal como P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2',6'-dimetoxi-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2',4',6'-triisopropil-2-(diciclohexilfosfino)bifenilo; o sal de 1,3-dialildihidroimidazolio) y una base adecuada (tal como acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) a una temperatura adecuada (de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente/reactivo).

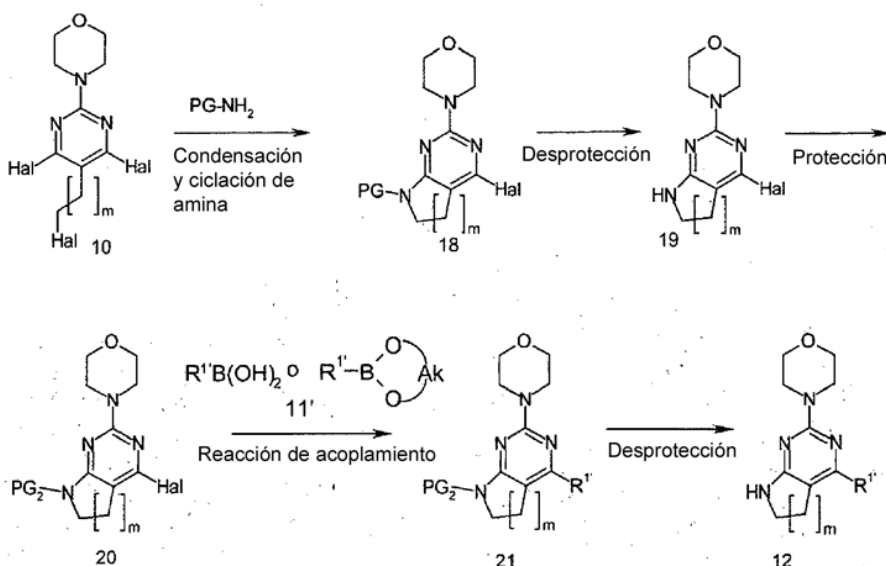
25

Además, también puede producirse el ácido borónico y éster de ácido borónico 11' tratando el compuesto 16 con un reactivo de alquil-metal (tal como butil-litio, bromuro de isopropil-magnesio o cloruro de isopropil-magnesio) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dimetil éter o tolueno) a una temperatura adecuada (de -78 °C a temperatura ambiente) seguido por reacción con un éster de ácido borónico (tal como boronato de trimetilo, boronato de trietilo o boronato de triisopropilo).

30

Etapa de reacción 3C: Procedimiento de síntesis general de bloque de síntesis

35



En las fórmulas anteriores, m, R^{1'} y Hal son igual que como se definieron anteriormente, PG y PG₂ representan grupos protectores para compuestos de amina, y PG y PG₂ no son iguales.

5 Este procedimiento de producción es un procedimiento para obtener un derivado de 2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina o derivado de 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina representado por la fórmula 12 a partir de un compuesto de trihalógeno representado por la fórmula 10.

10 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 18 mediante una reacción de condensación y ciclación entre un compuesto representado por la fórmula 10 y una amina protegida mediante PG (en el que los ejemplos de PG incluyen grupos protectores de amina incluyendo grupos protectores a base de carbamato tales como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupos protectores a base de amida tales como un grupo formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo o benzoilo, grupos protectores a base de cadena hidrocarbonada tales como un grupo metilo o alilo, y grupos protectores a base de bencilo tales como un grupo bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, preferiblemente 15 grupos protectores a base de bencilo, y más preferiblemente una amina protegida con un grupo 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo) en condiciones similares a la etapa de conversión en la etapa de reacción 1B descrita anteriormente (compuesto 10 → compuesto 11).

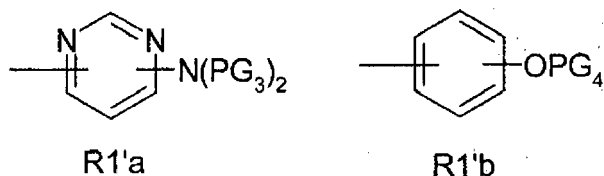
20 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 19 mediante una reacción de -PG (desprotección) de un compuesto representado por la fórmula 18. Por ejemplo, en el caso en el que el PG del compuesto representado por la fórmula 18 es un grupo protector a base de bencilo (y preferiblemente un grupo 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo), puede producirse un compuesto representado por la fórmula 19 tratando un compuesto representado por la fórmula 18 con un ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico o ácido acético, y pueden usarse dos o más tipos de ácidos. Se prefieren ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico) en presencia de un disolvente (tal como diclorometano o acetato de etilo) o en ausencia de un disolvente a una 25 temperatura de reacción (normalmente, de 0 a 120 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 80 °C) (y un método de tratamiento preferible es el tratamiento con ácido trifluoroacético o tratamiento usando acetato de etilo y ácido sulfúrico, y más preferiblemente tratamiento con una cantidad disolvente de ácido trifluoroacético, e incluso más preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado o N-acetilcisteína en una cantidad igual o superior a la cantidad equivalente de los reactantes), o tratando mediante reducción con hidrógeno 30 catalítica usando paladio sobre carbono y similares.

35 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 20 (en la que PG₂ representa un grupo protector de amina, ejemplos del cual incluyen grupos protectores a base de carbamato tales como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupos protectores a base de amida tales como un grupo formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo o benzoilo, grupos protectores a base de cadena hidrocarbonada tales como un grupo metilo o alilo, y grupos protectores a base de bencilo tales como un grupo bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, preferiblemente grupos protectores a base de acilo, y más preferiblemente un grupo acetilo) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 19 con un agente de acetilación adecuado (tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético) en las mismas 40 condiciones que las etapas de reacción 1C, 2B y 2E descritas anteriormente.

45 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula 21 acoplando un compuesto representado por la fórmula 20 con un ácido borónico o éster de ácido borónico deseado que tiene un grupo R^{1'} deseado representado por la fórmula 11' en las mismas condiciones que la etapa de reacción 1B descrita anteriormente.

50 Puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula 12 mediante una reacción de desprotección de PG₂ de un compuesto representado por la fórmula 21. Por ejemplo, en el caso en el que PG₂ es un grupo protector a base de amida (y preferiblemente un grupo acetilo), puede producirse un compuesto representado por la fórmula 12 tratando un compuesto representado por la fórmula 18 con una base (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o carbonato de sodio) en un disolvente (tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o agua) a una temperatura de reacción adecuada (de 0 a 120 °C y preferiblemente de temperatura ambiente a 100 °C).

55 Además, los ejemplos de R^{1'} en el procedimiento de producción anterior incluyen los grupos indicados a continuación.



60 En las fórmulas anteriores, PG₃ representa un grupo protector de amina, ejemplos del cual incluyen grupos protectores a base de carbamato tales como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo,

benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupos protectores a base de amida tales como un grupo formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo o benzoilo, grupos protectores a base de cadena hidrocarbonada tales como un grupo metilo o alilo, y grupos protectores a base de bencilo tales como un grupo bencilo, 2-metoxibencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, preferiblemente grupos protectores a base de bencilo, y más preferiblemente un grupo 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo. Además, PG₄ representa un grupo protector de grupo hidroxilo, ejemplos del cual incluyen grupos protectores a base de éter tales como un grupo metilo, t-butilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metoxietoximetilo, benciloximetilo, tetrahidropirranilo (THP) o tetrahidrofuranilo, grupos protectores a base de silil-éter tales como un grupo trimetilsililo, trietilsililo o t-butildimetilsililo, grupos protectores a base de éster tales como un grupo formilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo, y grupos protectores a base de carbonato tales como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o viniloxicarbonilo, y preferiblemente un grupo protector a base de éter, y más preferiblemente, un grupo t-butilo. Además, preferiblemente PG₃ y PG₄ no son iguales a PG₂.

Con respecto a la reacción de R^{1'} para dar R¹ (reacciones de desprotección) en las formulas generales (1), (1a), (1b), (1c), (1d) y (1e) en los procedimientos de producción descritos anteriormente, en el caso en el que R^{1'} es el R^{1'a} anteriormente mencionado, por ejemplo, la desprotección puede llevarse a cabo mediante una reacción de desprotección adecuada en un grupo protector de amina. Por ejemplo, en el caso en el que PG₃ es un grupo protector a base de bencilo (y preferiblemente un grupo 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo), esta reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante un método que comprende tratar con un ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico o ácido acético, pueden usarse dos tipos diferentes de ácidos, y preferiblemente se usa ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico) en presencia de un disolvente (tal como diclorometano o acetato de etilo) o en ausencia de un disolvente normalmente a una temperatura de reacción de 0 a 120 °C y preferiblemente de temperatura ambiente a 80 °C (incluyendo los ejemplos preferibles de este tratamiento el tratamiento con ácido trifluoroacético o tratamiento con acetato de etilo y ácido sulfúrico, más preferiblemente tratamiento con una cantidad disolvente de ácido trifluoroacético, e incluso más preferiblemente tratamiento con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado o en presencia de N-acetilcisteína en una cantidad igual o superior a la cantidad equivalente de los reactantes), o mediante un método que comprende el tratamiento mediante reducción con hidrógeno catalítica usando paladio sobre carbono y similares.

Además, en el caso en el que R^{1'} es el R^{1'b} anteriormente mencionado, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante una reacción de desprotección adecuada con grupo protector de grupo hidroxilo. Por ejemplo, en el caso en el que PG₄ es un grupo protector a base de éter (y preferiblemente un grupo t-butilo), la reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico o ácido acético, pueden usarse dos tipos diferentes de ácidos, y preferiblemente se usa ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico) en presencia de un disolvente (tal como diclorometano o acetato de etilo) o en ausencia de un disolvente normalmente a una temperatura de reacción de 0 a 120 °C y preferiblemente de temperatura ambiente a 80 °C (incluyendo los ejemplos preferibles de este tratamiento el tratamiento con ácido trifluoroacético o tratamiento con acetato de etilo y ácido sulfúrico, más preferiblemente tratamiento con una cantidad disolvente de ácido trifluoroacético, e incluso más preferiblemente tratamiento con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado).

Todos los estereoisómeros de compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) (tal como enantiómeros y diastereómeros (incluyendo isómeros geométricos cis y trans)), formas racémicas de los isómeros y otras mezclas de los mismos se incluyen en los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente invención, el compuesto I incluye particularmente estereoisómeros.

Además, aunque pueden existir varias formas tautoméricas tales como formas de enol e imina, formas de ceto y enamina y mezclas de las mismas para los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, todos los tautómeros de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención.

Además, en la presente invención también se incluyen los atropisómeros de la presente invención. Los atropisómeros se refieren a compuestos representados por la fórmula general (I) capaces de separarse para dar isómeros que tienen rotación limitada.

Estos isómeros pueden separarse mediante métodos habituales usando diferencias en propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, pueden convertirse compuestos racémicos en isómeros tridimensionalmente puros usando un método de resolución óptica típico tal como resolución óptica mediante derivación para dar una sal de diastereómero con un ácido ópticamente activo tal como ácido tartárico. Pueden separarse mezclas de diastereómeros usando cristalización fraccionada o diversos tipos de cromatografía (tal como cromatografía de capa fina, cromatografía en columna o cromatografía de gases).

En el caso de obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la presente invención en una forma libre, la forma libre puede convertirse en una sal formada opcionalmente mediante un compuesto de fórmula (I) o un hidrato o solvato del mismo según métodos habituales.

Además, en el caso de obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la presente invención en forma de una sal, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula (I), esa sal, hidrato o solvato puede convertirse en una forma libre de un compuesto de fórmula (I) según métodos habituales.

5 Dado que un compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la presente invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una acción inhibitoria de PI3K superior, y particularmente acción inhibitoria superior frente a p110 α de la clase Ia de PI3K, es útil como agente preventivo o agente terapéutico de una enfermedad proliferativa, y es particularmente útil como agente preventivo o agente terapéutico de cáncer entre la enfermedad proliferativa como resultado de usar un compuesto de la presente invención solo o usar de manera concomitante con diversos tipos de agentes anticancerígenos.

10 En el presente documento, la "enfermedad proliferativa" se refiere a un trastorno provocado por deficiencias en el sistema de transducción de señales celulares o el mecanismo de transducción de señales de una determinada proteína. La enfermedad proliferativa incluye, por ejemplo, cánceres, psoriasis, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias y aterosclerosis. Los ejemplos de cáncer incluyen cánceres sólidos, mientras que los ejemplos de cánceres sólidos incluyen cáncer de colon, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15 Además, un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también es útil como agente preventivo o agente terapéutico (y particularmente agente terapéutico) de psoriasis, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias y aterosclerosis, así como enfermedades tales como secuelas de insuficiencia cardiaca, rechazos de xenoinjerto, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedades respiratorias tales como asma, fibrosis quística, hepatoma, cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, infección por VIH, inflamaciones provocadas por alergias y cardiopatía.

20 En particular, un compuesto de fórmula (I) de la presente invención es útil como agente preventivo o agente terapéutico (y particularmente agente terapéutico) de cánceres en los que PI3K, y particularmente p110 α en la clase Ia de PI3K, se expresa altamente.

25 Además, la presente invención también se refiere a prevenir o tratar las enfermedades proliferativas descritas anteriormente, por ejemplo, cáncer. Otro aspecto de la presente invención incluye prevenir o tratar cánceres sólidos o hematopoyéticos relacionados con PI3K.

30 La prevención y el tratamiento incluyen una etapa en la que una composición farmacéutica que contiene como principio activo de la misma un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente que requiere tal tratamiento o a un paciente que padece una enfermedad o un estado de este tipo.

35 Una composición farmacéutica de la presente invención puede formularse y administrarse por vía oral o parenteral (tal como por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, nasal, intracisternal, vaginal, abdominal, intracística o local). Los ejemplos de preparaciones para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, pastillas, suspensiones y disoluciones orales acuosas o no acuosas. Los ejemplos de preparaciones para administración parenteral incluyen inyecciones, pomadas, geles, cremas, supositorios, pulverizaciones orales o nasales, emulsiones, agentes aceitosos y agentes de suspensión, así como disoluciones parenterales llenadas en recipientes adecuados para su administración en pequeñas dosis individuales. Además, la forma de administración puede adaptarse a diversos métodos de administración incluyendo formulaciones de liberación controlada a modo de trasplantes subcutáneos.

40 Las preparaciones anteriormente mencionadas pueden producirse según métodos conocidos usando aditivos habitualmente usados en preparaciones farmacéuticas, ejemplos de los cuales incluyen vehículos, lubricantes (agentes de recubrimiento), aglutinantes, agentes de disgregación, estabilizadores, correctores, diluyentes, tensioactivos y emulsionantes.

45 Los ejemplos de vehículos incluyen almidones tales como almidón, almidón de patata y almidón de maíz, lactosa, celulosa cristalina e hidrogenofosfato de calcio.

50 Los ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, laca, talco, cera de carnauba y parafina.

55 Los ejemplos de aglutinantes incluyen polivinilpirrolidona, Macrogol y los mismos compuestos que los indicados para los vehículos mencionados anteriormente.

60 Los ejemplos de agentes de disgregación incluyen los mismos compuestos que los indicados para los vehículos mencionados anteriormente y almidones y celulosas químicamente modificados tales como croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón de sodio o polivinilpirrolidona reticulada.

65 Los ejemplos de estabilizadores incluyen ésteres del ácido paraoxibenzoico tales como metilparabeno o

propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

Los ejemplos de correctores incluyen fragancias, aromatizantes agrios y edulcorantes habitualmente usados.

Los ejemplos de tensioactivos y emulsionantes incluyen polisorbato 80, estearato de polioxilo 40 y lauromacrogol.

Además, los ejemplos de disolventes que pueden usarse para producir preparaciones líquidas incluyen etanol, fenol, clorocresol, agua purificada y agua destilada.

En el caso de usar una composición farmacéutica de la presente invención como inhibidor de PI3K o agente terapéutico o agente preventivo de enfermedades proliferativas tales como cáncer, la cantidad de compuesto de fórmula (I) de la presente invención, o sal farmacéuticamente aceptable, usada puede alterarse de manera adecuada según síntomas, edad, peso corporal, estado de salud relativo, presencia de otros fármacos, método de administración y similares. Por ejemplo, la cantidad eficaz típica para un paciente (animal de sangre caliente y particularmente un humano) como compuesto de fórmula (I) en el caso de una preparación oral es preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, y más preferiblemente de 1 a 100 mg, por kg de peso corporal al día. En el caso de administración parenteral, la cantidad eficaz típica es preferiblemente de 0,1 a 1000 mg y más preferiblemente de 1 a 100 mg por kg de peso corporal al día. Esta cantidad se administra preferiblemente una vez al día o se divide en varias administraciones según los síntomas.

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse de manera concomitante con otros agentes de radioterapia, quimioterapia, inhibidores de vascularización y anticancerígenos.

Ejemplos

A continuación en el presente documento se describe la presente invención con más detalle mediante ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. En la presente memoria descriptiva, N significa normalidad, y M significa mol/l.

Además, se llevó a cabo un análisis de RMN usando instrumentos JNM-EX270 (270 MHz), JNM-GSX400 (400 MHz) de JEOL, Ltd. o RMN (400 MHz) de la empresa Bruker, y se representan datos de RMN mediante ppm (partes por millón). Se hizo referencia a una señal bloqueada deuterada de un disolvente de muestra, estableciéndose tetrametil-silano como sustancia de patrón interno (0 ppm).

Se obtuvieron datos de espectro de masas usando instrumentos JMS-DX303, JMS-SX/SX102A de JEOL Ltd. o Quttmicro de Micromass Ltd., y se obtuvieron datos de espectro de masas proporcionados con cromatografía de líquidos de alta resolución usando un instrumento micromass (ZMD de Micromass Ltd.) equipado con cromatografía de líquidos de alta resolución en gradiente 996-600E de Waters Corporation o un instrumento micromass (ZQ de Micromass Ltd.) equipado con cromatografía de líquidos de alta resolución en gradiente 2525 de Waters Corporation.

Para las condiciones de cromatografía de líquidos de alta resolución se usó cualquiera de las siguientes condiciones.

Condiciones 1 para cromatografía de líquidos de alta resolución

Columna: Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), COSMOSIL (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de Nacalai Tesque, Inc.), Inertsil C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de GL SCIENCES INC.), o SunFire C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de Waters Corporation).

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % (A) y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % (B).

Método de elución: elución en gradiente de disolvente gradual desde el 10 % de B hasta el 95 % de B (3,5 min), desde el 95 % de B hasta el 10 % de B (1 min), mantener al 10 % de B (0,5 min).

Caudal: 4,0 ml/min.

Condiciones 2 para cromatografía de líquidos de alta resolución

Columna: Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), COSMOSIL (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de Nacalai Tesque, Inc.), Inertsil C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de GL SCIENCES INC.), o SunFire C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de Waters Corporation).

Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % (A) y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % (B).

5 Método de elución: elución en gradiente de disolvente gradual desde el 30 % de B hasta el 35 % de B (0,2 min), desde el 35 % de B hasta el 98 % de B (3,3 min), desde el 98 % de B hasta el 30 % de B (1 min), mantener al 30 % de B (0,5 min).

Caudal: 4,0 ml/min.

10 Condiciones 3 para cromatografía de líquidos de alta resolución

Columna: Combi ODS (ODS, 5 µm, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), o SunFire C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, de Waters Corporation).

15 Fase móvil: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % (A) y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % (B).

20 Método de elución: elución en gradiente de disolvente gradual desde el 10 % de B hasta el 95 % de B (2 min), mantener al 95 % de B (1,5 min), desde el 95 % de B hasta el 10 % de B (1 min), mantener al 10 % de B (0,5 min).

Caudal: 4,0 ml/min.

Se llevó a cabo la reacción de síntesis orgánica sin purificación adicional de un reactivo comercialmente disponible.

25 Temperatura ambiente se refiere a un intervalo de aproximadamente 20 a 25 °C.

Todas las reacciones que no permitían agua se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. A menos que se mencione lo contrario, la concentración o eliminación por destilación de un disolvente a presión reducida se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio.

30 En la preparación de un compuesto, se protegió un grupo funcional mediante un grupo protector según fue necesario, y se preparó una forma protegida de una molécula objetivo, seguido por la retirada del grupo protector. Las operaciones de selección y desorción de un grupo protector se llevaron a cabo según el método descrito, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

35 Condiciones para reacción en microondas

40 Todas las reacciones en microondas se llevaron a cabo según el sistema de microondas CEM Explorer usando un vial de reacción con tapa a presión. El montaje de Powermax incluye enfriamiento por aire de un recipiente de reacción para evitar un aumento de temperatura debido al microondas.

Además, para los reactivos o equipos que van a usarse en los ejemplos, se usaron los siguientes, a menos que se mencione lo contrario.

45 • Resina SCX (BOND ELUT® SCX de VARIAN, Inc.)

• Irradiación de onda de ultrasonidos: UT-105T de Sharp Corporation

50 • WSCI (clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida)

Método de desprotección

55 Además, a continuación se muestran métodos de desprotección típicos que van a usarse en los siguientes ejemplos 1-D-01 a 1-D-335. En un caso en el que un grupo protector es generalmente un grupo débil frente a un ácido (por ejemplo, grupo PMB (4-metoxi-bencilo), grupo BOC o grupo THP (tetrahidropiran-2-ilo), etc.), para una etapa de desprotección, por ejemplo, pueden usarse métodos de desprotección mediante un ácido tal como se menciona a continuación.

[Método de desprotección 1]

60 Se disuelve el compuesto en cuestión en una cantidad disolvente de TFA, y se añade una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado, seguido por agitación a 40 °C durante unas pocas horas. Tras completarse la reacción, se concentra el TFA seguido por eliminación por destilación a presión reducida, y se añade agua seguido por neutralización con disolución acuosa de NaOH 1 M. Tras retirar por filtración el sólido resultante, se lleva a cabo la agitación, por ejemplo, en diclorometano o un disolvente mixto de diclorometano/hexano a temperatura ambiente, y vuelve a retirarse el sólido por filtración para obtener el compuesto deseado.

[Método de desprotección 1']

5 Se disuelve el compuesto en cuestión en una cantidad disolvente de TFA, y se añade una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado, seguido por agitación a 40 °C durante unas pocas horas. Tras completarse la reacción, se concentra el TFA seguido por eliminación por destilación a presión reducida, y se añade agua seguido por neutralización con disolución acuosa de NaOH 1 M. Tras retirar por filtración el sólido resultante, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, etc. (eluyente de revelado: por ejemplo, diclorometano/metanol amoniaco 2 M), para obtener el compuesto deseado.

10 [Método de desprotección 2]
 15 Se disuelve el compuesto en cuestión en una cantidad disolvente de TFA, seguido por calentamiento a reflujo durante unas pocas horas. Tras completarse la reacción, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, y se purifica el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice, etc. (disolvente de revelado: por ejemplo, diclorometano/metanol), para obtener el compuesto deseado.

[Método de desprotección 3]

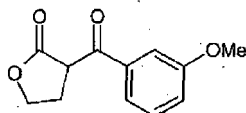
20 Se disuelve el compuesto en cuestión en una cantidad disolvente de TFA, seguido por adición de más de una cantidad equivalente de N-acetilcisteína, seguido por calentamiento a reflujo durante unas pocas horas. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, y se purifica el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice, etc., para obtener el compuesto deseado.

Ejemplo 1-A-01

Síntesis de 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-01)

Etapa A

30 3-(3-Metoxibenzoil)-dihidrofuran-2-ona



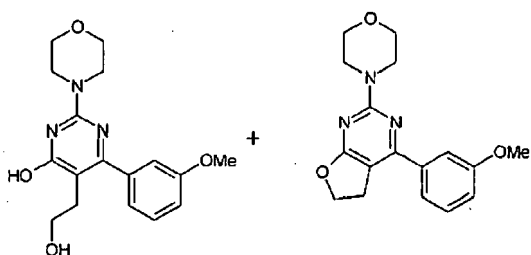
35 Se enfrió una disolución de γ -butirolactona (2 g, 23,3 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (250 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió disolución en tetrahidrofurano deshidratado de cloruro de 3-metoxibenzoilo (4,17 g, 24,5 mmol), seguido por adición lenta de hexametildisilazida de litio (LHMDS, disolución en tetrahidrofurano 1 M, 46,6 ml, 46,6 mmol). Tras agitar durante 1 hora, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) a -78 °C seguido por extinción. Tras la extracción con acetato de etilo (200 ml), se lavó la fase orgánica con salmuera (2x200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un aceite amarillo. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=50/50), para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (1,84 g, 36 %).

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,66 (1H, dt, $J=7,7, 1,1\text{Hz}$), 7,57 (1H, dd, $J=2,5,1,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,16 (1H, ddd, $J=8,3, 2,7, 0,9\text{Hz}$), 4,48-4,58 (2H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 3,86 (3H, s), 2,80-2,90 (1H, m), 2,48-2,57 (1H, m).

50 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B

55 5-(2-Hidroxietil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol y 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina



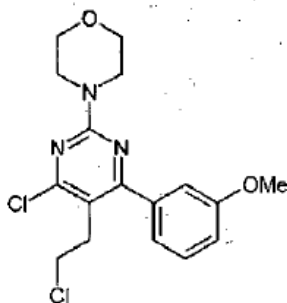
Se añadieron sal de bromato de morfolinoformamidina (200 mg, 0,952 mmol), 3-(3-metoxibenzoil)-dihidrofuran-2-ona (419 mg, 1,904 mmol) y t-butoxido de sodio (183 mg, 1,904 mmol) en un tubo de reacción de microondas, seguido por disolución en t-butanol (3 ml). Tras la irradiación de microondas (200 W, 120 °C) durante 1 hora, se eliminó el disolvente a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH=95/5), para obtener 5-(2-hidroxietyl)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol y 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina como un sólido incoloro.

5-(2-Hidroxietyl)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol (88 mg, 28 %): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,33 (1H, t, 7,8Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,74-3,81 (6H, m), 3,67-3,73 (4H, m), 2,70 (2H, t, J=5,5Hz); ESI (CL-EM modo positivo) m/z 332[M+H] $^+$.

4-(3-Metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina (93 mg, 31 %): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,51 (1H, dd, J=2,5,1,6Hz), 7,45 (1H, dt, J=7,7,1,2Hz), 7,34 (1H, t, J=8,0Hz), 6,96 (1H, ddd, J=8,2, 2,7, 0,9Hz), 4,60 (2H, t, J=8,4Hz), 3,84 (3H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,70-3,77 (4H, m), 3,36 (2H, t, J=8,4Hz); ESI (CL-EM modo positivo) m/z 315 [M+H] $^+$.

Etapa C

4-Cloro-5-(2-cloroetyl)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidina



[Método C-1]

Se disolvió 5-(2-hidroxietyl)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol (220 mg, 0,66 mmol) en oxiclورو de fósforo (5 ml), seguido por calentamiento hasta 110 °C durante 24 horas en un tubo sellado. Tras la concentración a presión reducida, se obtuvo un producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ acetato de etilo=90/10), para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (244 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,40 (1H, t, J=8,1Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,75-3,81 (4H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 3,55 (2H, t, J=8,0Hz), 3,06 (2H, t, J=8,0Hz).

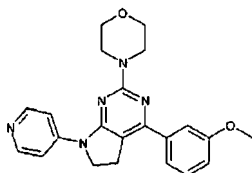
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 368[M+H] $^+$.

[Método C-2]

Se disolvió 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina (515 mg, 1,65 mmol) en oxiclورو de fósforo (12 ml), seguido por calentamiento hasta 110 °C durante 96 horas en un tubo sellado. Tras la concentración a presión reducida, se obtuvo un producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=90/10), para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (550 mg, 91 %).

Etapa D

4-(3-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



5

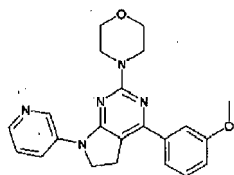
Se añadieron 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina (300 mg, 0,82 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (53 mg, 0,12 mmol), t-butóxido de sodio (183 mg, 1,904 mmol) y 4-aminopiridina (192 mg, 2,05 mmol) en un tubo de reacción de microondas, y se purgó con gas nitrógeno seguido por disolución en dioxano (3 ml). Tras la irradiación de microondas (300 W, 160 °C, potencia máxima encendida) durante 1 hora, se eliminó el disolvente a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un aceite amarillo. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=9/1), para obtener un producto como un cristal amarillo. Se recristalizó esto en metanol, para obtener el compuesto deseado como un cristal incoloro (150 mg, rendimiento del 39 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,51 (2H, dd, J=4,9, 1,5Hz), 7,73 (2H, dd, J=4,9, 1,5Hz), 7,39 (1H, t, J=7,9Hz), 7,44-7,50 (2H, m), 6,95-7,02 (1H, m), 4,05 (2H, m), 3,86 (11H, m), 3,36 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390[M+H]⁺.

Ejemplo 1-A-02

4-(3-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-02)



25

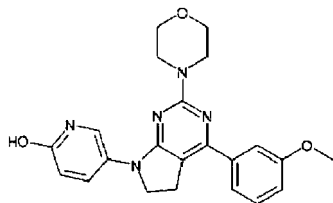
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-aminopiridina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,11 (1H, d, J=2,6Hz), 8,29 (1H, dd, J=4,6, 1,1Hz), 8,14 (1H, ddd, J=8,4, 2,6, 1,3Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,37 (1H, t, J=7,9Hz), 7,30, 1H, dd, J=8,5, 4,7Hz), 6,97 (1H, dd, J=8,1, 1,9Hz), 4,08 (2H, t, J=8,2Hz), 3,82-3,89 (7H, m), 3,76-3,82 (4H, m), 3,36 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390[M+H]⁺.

Ejemplo 1-A-03

5-[4-(3-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-03)



40

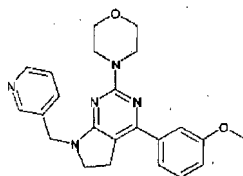
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-hidroxi-piridin-5-ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,01 (1H, dd, J=9,8, 3,0Hz), 7,74 (1H, d, J=2,6Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,39 (1H, t, J=7,9Hz), 7,01 (1H, ddd, J=8,1, 2,6, 1,0Hz), 6,42 (1H, d, J=9,8Hz), 3,94 (2H, t, J=8,2Hz), 3,80 (3H, s), 3,65 (8H, s), 3,25 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 406 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-04

4-(3-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (A-04)



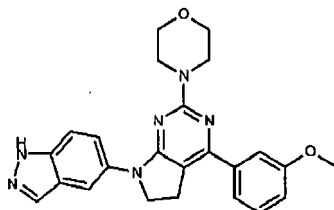
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-aminometilpiridina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,74 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,67-7,77 (1H, m), 7,49 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 7,18-7,26 (2H, m), 7,15 (1H, ddd, $J=8,3, 2,5, 0,8\text{Hz}$), 4,90 (2H, s), 3,75-3,89 (13H, m), 3,15 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-05

7-(1H-Indazol-5-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (A-05)



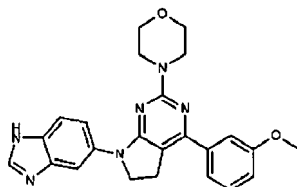
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 1H-indazol-5-ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,10 (1H, s), 8,17 (1H, dd, $J=9,1, 2,1\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J=1,0\text{Hz}$), 7,77 (1H, dd, $J=2,0, 0,5\text{Hz}$), 7,48-7,54 (2H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,37 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,96 (1H, ddd, $J=8,2, 2,6, 1,0\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,82-3,90 (7H, m), 3,76-3,82 (4H, m), 3,34 (2H, J=t, 8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 429 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-06

7-(1H-Bencimidazol-5-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (A-06)



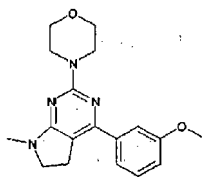
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 1H-bencimidazol-5-ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, s), 7,74-8,25 (2H, m), 7,44-7,69 (4H, m), 7,40 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J=7,6, 2,1\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,81 (3H, s), 3,72 (4H, s), 3,69 (4H, s), 3,30 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 429 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-07

4-(3-Metoxi-fenil)-7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-07)



5 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y metilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

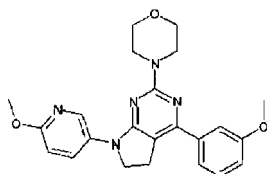
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,43-7,52 (1H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,13 (1H, ddd, J=8,4, 2,6, 0,9Hz), 3,86 (3H, s), 3,73-3,85 (10H, m), 3,13 (3H, s), 3,06-3,14 (2H, m).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 327 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-08

15 4-(3-Metoxi-fenil)-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-08)



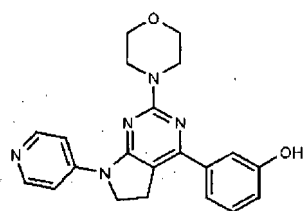
20 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-metoxi-piridin-5-ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,43 (1H, d, J=2,4Hz), 8,19 (1H, dd, J=9,0,2,9Hz), 7,49 (1H, dd, J=2,5, 1,6Hz), 7,44 (1H, dt, J=7,8, 1,3, 1,1Hz), 7,36 (1H, t, J=7,9Hz), 6,95 (1H, ddd, J=8,1, 2,7, 1,0Hz), 6,78 (1H, dd, J=9,1, 0,5Hz), 4,02 (2H, t, J=8,2Hz), 3,93 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,80-3,85 (4H, m), 3,75-3,80 (4H, m), 3,32 (2H, t, J=8,3Hz).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 420 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-09



30

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-09)

35 Se calentó una disolución del compuesto A-01 (50 mg, 0,13 mmol) preparado en el ejemplo 1-A-01 en dimetilformamida (3 ml) hasta 150 °C, y se añadió una gota de etanotiolato de sodio (105 mg, 0,123 mmol) durante cada 15 minutos en 3 porciones. Tras calentar a 150 °C durante 15 minutos seguido por enfriamiento, se añadió 1 ml de agua seguido por extinción. Se concentró esto a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol=94/6), para obtener un cristal incoloro. Se lavó esto con agua, para obtener el compuesto deseado (13 mg, 27 %).

40

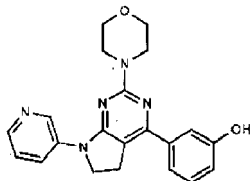
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,60 (1H, s), 8,44 (2H, dd, J=4,9, 1,5Hz), 7,81 (2H, dd, J=5,0, 1,6Hz), 7,40 (1H, t, J=1,7Hz), 7,34 (1H, d, J=8,1Hz), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 6,85 (1H, ddd, J=7,9, 2,3, 1,0Hz), 4,08 (2H, t, J=8,2Hz), 3,66-3,79 (8H, m), 3,28 (2H, t, J=8,1Hz).

45

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-10

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-10)



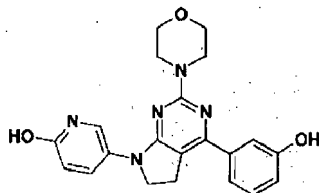
5 De la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado a partir del compuesto A-02.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,31 (1H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 7,78 (1H, dd, $J=5,8, 1,9\text{Hz}$), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,32-7,36 (1H, m), 7,28 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 4,07 (2 H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 3,25-3,32 (3H, m).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-11

15 5-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-11)



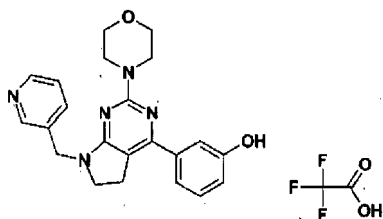
20 De la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado a partir del compuesto A-03.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,45 (1H, s), 9,52 (1H, s), 8,01 (1H, dd, $J=9,8, 3,1\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$), 7,34-7,39 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,25 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 6,81 (1H, ddd, $J=7,9, 2,5, 1,1\text{Hz}$), 6,41 (1H, d, $J=9,8\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,66 (8H, s), 3,22 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-12

30 Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-12)



35 Se llevó a cabo la reacción a partir del compuesto A-04 de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, y se sometió adicionalmente el producto en bruto de reacción resultante a purificación por HPLC usando un eluyente que contenía ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

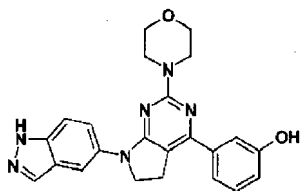
40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,59-8,99 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,82-8,02 (1H, m), 7,38 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,11 (1H, ddd, $J=7,7, 1,7, 1,0\text{Hz}$), 7,06 (1H, t, $J=2,0\text{Hz}$), 6,99 (1H, ddd, $J=8,2, 2,4, 0,9\text{Hz}$), 4,96 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,71-3,84 (8H, m), 3,16 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-13

45

3-[7-(1H-indazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-13)



5 De la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado a partir del compuesto A-05.

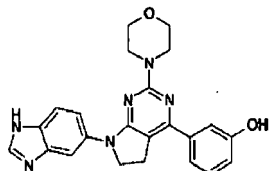
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,11 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J=1,4\text{Hz}$), 7,83 (1H, dd, $J=9,1, 2,0\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,17 (1H, ddd, $J=7,7, 1,6, 0,9\text{Hz}$), 7,08-7,14 (1H, m), 7,02 (1H, ddd, $J=8,2, 2,4, 0,8\text{Hz}$), 4,40 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,77 (8H, s), 3,23-3,29 (2H, m).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-14

15 3-[7-(1H-Bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-14)



20

De la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado a partir del compuesto A-06.

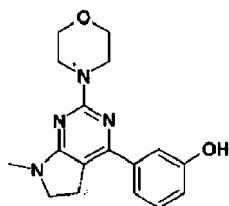
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,14-8,22 (1H, m), 7,93-8,13 (1H, m), 7,46-7,86 (2H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=7,5,2,0\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,61-3,81 (8H, m), 3,28 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-15

30 3-(7-Metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-15)



35

De la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado a partir del compuesto A-07.

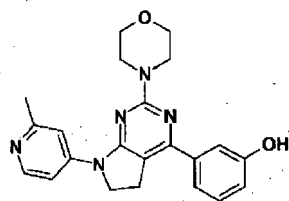
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,19-7,30 (3H, m), 6,93 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 3,71-3,93 (10H, m), 3,11 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 2,66 (1H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40

Ejemplo 1-A-16

3-[7-(2-Metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-16)



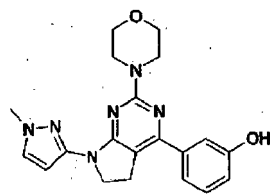
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-amino-1-metilpiridina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(2-metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,31 (1H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 7,78 (1H, dd, $J=5,8, 1,9\text{Hz}$), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,32-7,36 (1H, m), 7,28 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 3,25-3,32 (3H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-17

3-[7-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-17)



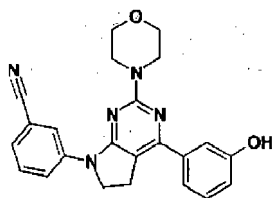
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, s.a.), 7,64 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 7,40 (1H, s), 7,33-7,35 (1H, m), 7,26 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J=7,9, 1,5\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,78 (3H, s), 3,71 (8H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 379 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-18

3-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrilo (A-18)



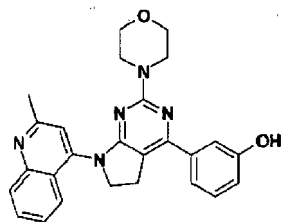
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-cianoanilina, se obtuvo 3-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrilo, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,19 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,41-7,54 (2H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 6,91 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,84 (8H, dd, $J=14,4, 4,8\text{Hz}$), 3,34 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 379 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-19

3-[7-(2-Metil-quinolin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-19)



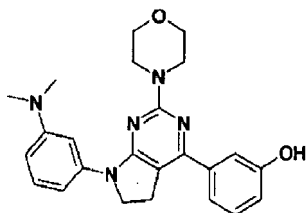
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-metil-quinolin-4-ilamina, se obtuvo 4-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-quinolina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,92 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=7,7\text{Hz}$), 7,70 (1H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 7,39-7,48 (3H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,30 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,86 (1H, dd, $J=7,9, 1,3\text{Hz}$), 4,20 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,45 (8H, dd, $J=31,9, 3,9\text{Hz}$), 3,31-3,33 (2H, m), 2,65 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 440 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-20

3-[7-(3-Dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-20)



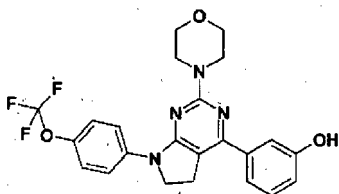
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-N,N-dimetilaminoanilina, se obtuvo {3-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-dimetil-amina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,57 (1H, s), 7,42 (2H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,18-7,35 (2H, m), 6,87 (2H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 6,50 (1H, dd, $J=8,1, 2,2\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,84 (8H, dd, $J=19,5, 4,9\text{Hz}$), 3,28 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 2,99 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-21

3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-21)



De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-trifluorometoxianilina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

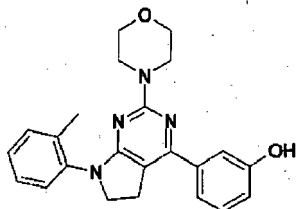
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,47 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,33 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$),

7,21-7,28 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,0Hz), 4,07 (2H, t, J=8,2Hz), 3,85 (8H, dd, J=13,2, 4,6Hz), 3,34 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 1-A-22

3-(2-Morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-22)



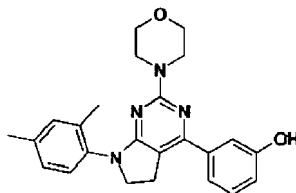
10 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-metilnilina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,52 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,15-7,35 (6H, m), 6,83 (1H, d, J=7,9Hz), 3,96 (2H, t, J=8,1Hz), 3,55 (8H, d, J=7,0Hz), 3,26-3,32 (2H, m), 2,21 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 389 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 1-A-23

3-[7-(2,4-Dimetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-23)



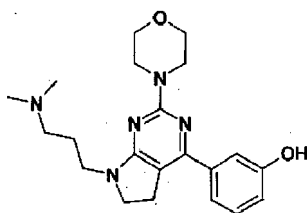
25 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2,4-dimetilanilina, se obtuvo 7-(2,4-dimetilfenil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47 (1H, s), 7,40 (1H, d, J=7,7Hz), 7,30 (1H, t, J=8,0Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz), 6,86 (1H, d, J=8,1Hz), 3,93 (2H, t, J=8,1Hz), 3,72 (8H, s), 3,33 (2H, t, J=8,1Hz), 2,36 (3H, s), 2,23 (3H, s).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 389 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-24

40 3-[7-(3-Dimetil-amino-propil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-24)



45 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, se obtuvo {3-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-propil}-dimetil-amina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se

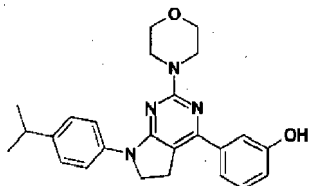
obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,48 (1H, sa), 7,35 (1H, s), 7,15-7,30 (2H, m), 6,79 (1H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 3,66 (8H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 3,56 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,11 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,27 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,16 (6H, s), 1,63-1,75 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-25

3-[7-(4-Isopropil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-25)



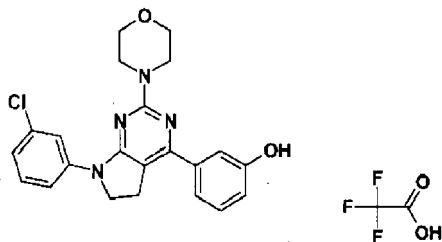
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-isopropilanilina, se obtuvo 7-(4-isopropilfenil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,54 (1H, s), 7,75 (2H, d, 8,8Hz), 7,39 (1H, s), 7,31-7,36 (1H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 6,83 (1H, dd, $J=7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,81-2,92 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,19 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-26

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(3-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-26)



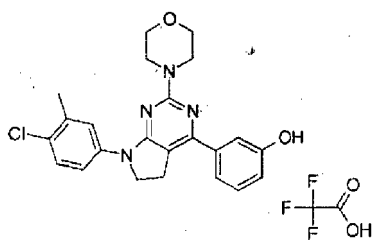
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-cloroanilina, se obtuvo 7-(3-cloro-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09 y mediante purificación por HPLC, se obtuvo el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,72 (1H, s), 7,51-7,65 (3H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,35 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,91-7,02 (1H, m), 4,21-4,38 (2H, m), 3,62-3,88 (8H, m), 3,43-3,53 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-27

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-27)



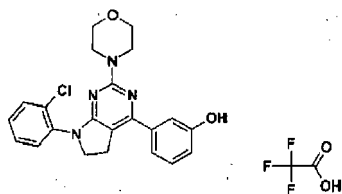
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-cloro-3-metil-anilina, se obtuvo 7-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09 y mediante purificación por HPLC, se obtuvo el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,53-7,62 (2H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 7,34 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 6,96 (1H, dd, $J=7,3, 2,7\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,63-3,87 (8H, m), 3,47 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,46 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-28

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-28)



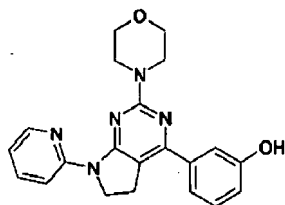
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-cloroanilina, se obtuvo 7-(2-cloro-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se llevó a cabo la reacción, seguido por purificación por HPLC, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,76 (1H, dd, $J=7,6, 1,7\text{Hz}$), 7,73 (1H, dd, $J=8,1, 1,5\text{Hz}$), 7,60-7,67 (1H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,35 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,95-7,00 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 4,18-4,29 (1H, m), 3,77-3,88 (4H, m), 3,65-3,72 (4H, m), 3,49-3,58 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-29

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-29)



De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-aminopirimidina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

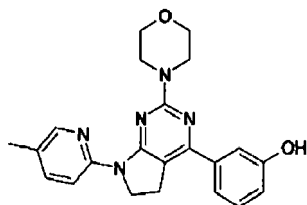
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,57 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 8,36 (1H, d, $J=3,8\text{Hz}$), 7,82 (1H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 7,41 (1H, s), 7,33-7,38 (1H, m), 7,28 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J=7,1, 4,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J=8,0, 1,6\text{Hz}$), 4,24 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-30

5

3-[7-(5-Metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-30)



10 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-amino-5-metilpirimidina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(5-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,45 (1H, d, J=8,6Hz), 8,16 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J=8,6, 1,8Hz), 7,30 (1H, s), 7,17 (2H, d, J=4,8Hz), 6,67-6,81 (1H, m), 4,13 (2H, t, J=8,3Hz), 3,69 (8H, d, J=6,2Hz), 3,11-3,15 (2H, m), 2,24 (3H, s).

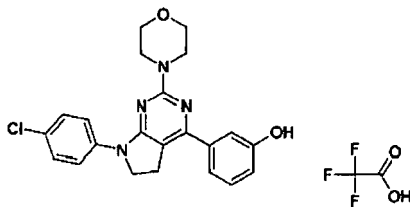
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 1-A-31

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-31)

25



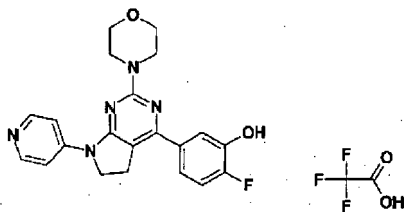
30 De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-cloroanilina, se obtuvo 7-(4-cloro-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Además, de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se llevó a cabo la reacción, seguido por purificación por HPLC, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,61 (4H, d, J=2,9Hz), 7,39-7,46 (2H, m), 7,34 (1H, t, J=8,1Hz), 6,96 (1H, d, J=8,8Hz), 4,30 (2H, t, J=8,3Hz), 3,61-3,87 (8H, m), 3,48 (2H, t, J=8,1Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 409 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-32

40 Sal de ácido trifluoroacético de 2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-32)



45 Usando como cloruro de ácido del material de partida un cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-fluoro-3-

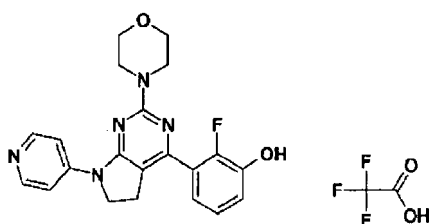
metoxi-benzoico y cloruro de tionilo en lugar de cloruro de 3-metoxibenzofilo, de la misma manera que el ejemplo 1-A-01, se obtuvo 4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, a partir de la cual, se llevó a cabo la reacción de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, seguido por purificación por HPLC, para obtener el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,19 (1H, sa), 8,65 (2H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,28 (2H, sa), 7,67 (1H, dd, $J=8,7, 2,1\text{Hz}$), 7,36-7,47 (1H, m), 7,27 (1H, dd, $J=11,0, 8,6\text{Hz}$), 4,23 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,76 (8H, dd, $J=17,7, 5,0\text{Hz}$), 3,33-3,39 (2H, m).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-33

15 Sal de ácido trifluoroacético de 2-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-33)



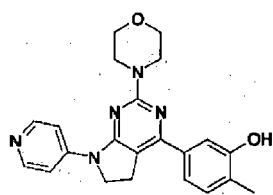
20 Usando como cloruro de ácido del material de partida un cloruro de ácido preparado a partir de ácido 2-fluoro-3-metoxi-benzoico y cloruro de tionilo en lugar de cloruro de 3-metoxibenzofilo, de la misma manera que el ejemplo 1-A-01, se obtuvo 4-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, a partir de la cual, se llevó a cabo la reacción de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, seguido por purificación por HPLC, para obtener el compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,14 (1H, sa), 8,67 (2H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,29 (2H, sa), 7,03-7,19 (2H, m), 6,99 (1H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 4,22 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J=13,9, 4,8\text{Hz}$), 3,05 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30 Ejemplo 1-A-34

2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-34)



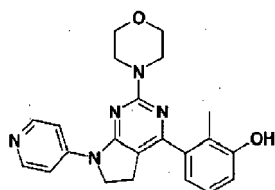
35 Usando cloruro de ácido 4-metil-3-metoxi-benzoico para la reacción con γ -butirolactona a partir de la etapa A del ejemplo 1-A-01, se obtuvo 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-metil-3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,49 (1H, sa), 8,44 (2H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 7,82 (2H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 7,49 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,74 (8H, d, $J=7,7\text{Hz}$), 3,24-3,32 (3H, m), 2,17 (3H, s).

45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-35

2-Metil-3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-35)



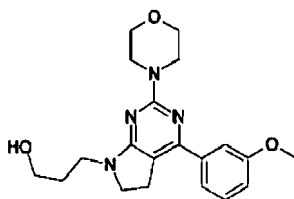
Usando cloruro de ácido 2-metil-3-metoxi-benzoico para la reacción con γ -butirolactona a partir de la etapa A del ejemplo 1-A-01, se obtuvo 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(2-metil-3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,50 (1H, sa), 8,45 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 7,05 (1H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 6,73 (1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,68 (8H, s), 2,81-2,94 (2H, m), 2,04 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-36

3-[4-(3-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ol (A-36)



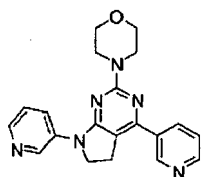
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-aminopropano-1-ol, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,32-7,49 (3H, m), 6,92-6,96 (1H, m), 4,60 (1H, ta), 3,86 (3H, s), 3,78 (8H, m), 3,49-3,64 (6H, m), 3,23 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 1,73-1,81 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 371 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-37

2-Morfolin-4-il-4,7-di-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-37)



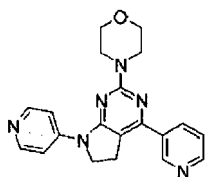
Usando cloruro de ácido nicotínico para la reacción con γ -butirolactona a partir de la etapa A del ejemplo 1-A-01, se obtuvo 4-[4-cloro-5-(2-cloro-etil)-6-pirimidin-3-il-pirimidin-2-il]-morfolina, que se hizo reaccionar posteriormente con 3-aminopiridina, para obtener el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,39 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,79-3,90 (8H, m), 4,13 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,33 (1H, dd, $J=8,4, 4,8\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J=8,1, 4,8\text{Hz}$), 8,15 (1H, dq, $J=8,4, 1,3\text{Hz}$), 8,25 (1H, dt, $J=8,1, 2,0\text{Hz}$), 8,30 (1H, m), 8,67 (1H, dd, $J=4,8, 1,7\text{Hz}$), 9,14 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-38

2-Morfolin-4-il-4-piridin-3-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-38)



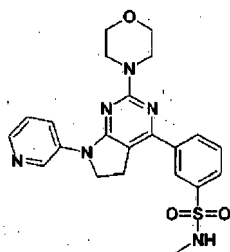
Usando 4-aminopiridina en lugar de 3-aminopiridina, de la misma manera que el ejemplo 1-A-37, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo (rendimiento del 9 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,38 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 3,80-3,92 (8H, m), 4,11 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, ddd, $J=8,1, 4,8, 0,8\text{Hz}$), 7,75 (2H, dd, $J=5,0, 1,7\text{Hz}$), 8,26 (1H, dt, $J=8,1, 2,3\text{Hz}$), 8,53 (2H, dd, $J=5,0, 1,7\text{Hz}$), 8,67 (1H, dd, $J=4,8, 1,7\text{Hz}$), 9,12 (1H, dd, $J=2,3, 0,8\text{Hz}$).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-39

15 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (A-39)



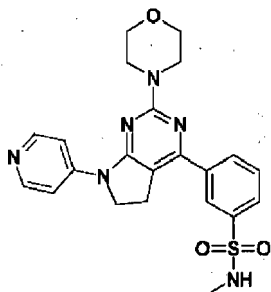
20 Usando 3-[6-cloro-5-(2-cloro-etil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N-metil-bencenosulfonamida en lugar de 4-[4-cloro-5-(2-cloro-etil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-morfolina, de la misma manera que el ejemplo 1-A-37, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo (rendimiento del 9 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 8,32 (1H, t, $J=1,6\text{ Hz}$), 8,28-8,24 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,87 (1H, dt, $J=7,8, 1,6\text{Hz}$), 7,75 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,62 (1H, q, $J=4,9\text{Hz}$), 7,47-7,42 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,78-3,66 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,46 (3H, d, $J=4,9\text{ Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-40

30 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (A-40)



35 Usando 4-aminopiridina en lugar de 3-aminopiridina, y 3-[6-cloro-5-(2-cloro-etil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N-metil-bencenosulfonamida en lugar de 4-[4-cloro-5-(2-cloro-etil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-morfolina, de la misma manera que el ejemplo 1-A-37, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo (rendimiento del 9 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,49 (2H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 8,31 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J=7,9\text{ Hz}$), 7,87 (2H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 7,76 (1H, dt, $J=7,9, 1,6\text{Hz}$), 7,63 (1H, q, $J=5,4\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,78-3,72 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,45 (2H, d, $J=4,9\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

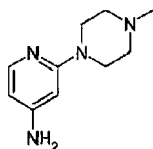
Ejemplo 1-A-41

3-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-41)

5

Etapa A

2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina



10

Se disolvió 4-amino-2-cloropiridina (180 mg, 1,4 mmol) en 1-metilpiperazina (1 ml), seguido por calentamiento a 135 °C durante 16 horas en un recipiente de presión. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron metanol (2 ml) y dietil éter (2 ml), y se separó por filtración el precipitado depositado. Se lavó el sólido resultante con dietil éter enfriado seguido por secado, para obtener un polvo cristalino incoloro (50 mg, rendimiento del 18,6 %).

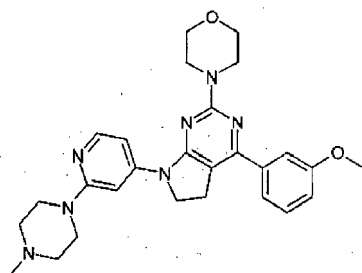
15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,63 (1H, d, $J=5,95\text{Hz}$), 6,09 (1H, dd, $J=5,95, 1,92\text{Hz}$), 5,99 (1H, d, $J=1,92\text{Hz}$), 3,37-3,42 (4H, m), 2,52-2,58 (4H, m), 2,34 (3H, s).

20

Etapa B

4-(3-Metoxi-fenil)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



25

Se colocó hidruro de sodio (108 mg, dispersión en aceite mineral al 60 %, 2,72 mmol) en un matraz secado bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por adición secuencial de tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilamina (62 mg, 0,32 mmol) con una jeringa, y se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 2 horas. Se añadió 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]morfolina (100 mg, 0,27 mmol), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, que posteriormente se añadió gota a gota lentamente sobre agua con hielo, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un aceite rojo (107 mg).

30

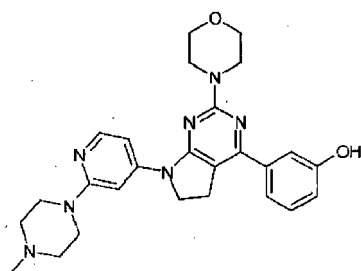
35

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 975 [2M+H].

Etapa C

3-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol

40



Se calentó 4-(3-metoxifenil)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (107 mg, 0,22 mmol) a 150 °C en dimetilformamida (1 ml), y se añadió etanotiolato de sodio (275 mg, 3,3 mmol) a intervalos de 15 minutos en 3 porciones. Tras calentar a 150 °C durante 15 minutos adicionales seguido por enfriamiento, se añadió agua (1 ml), seguido por lavado con acetato de etilo (2 ml). Tras reposar la fase acuosa durante la noche, se separó por filtración el precipitado depositado, y se lavó con agua seguido por secado, mediante lo cual se obtuvo un sólido incoloro (18 mg, rendimiento del 17,3 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,02 (1H, d, J=5,7Hz), 7,38 (2H, d, J=8,4Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 7,09 (1H, dd, J=5,9, 1,6Hz), 6,85 (1H, dd, J=7,5, 1,8Hz), 4,07 (2H, t, J=8,1Hz), 3,73 (8H, dd, J=15,4, 4,8Hz), 3,44-3,51 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 2,37-2,44 (4H, m), 2,22 (3H, s).

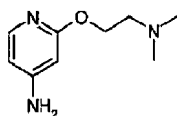
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 474 [M+H].

Ejemplo 1-A-42

3-{7-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-42)

Etapa A

2-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamina

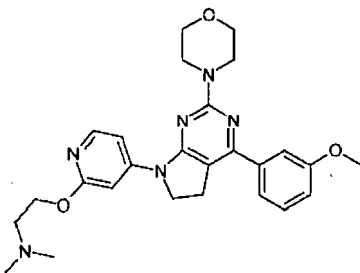


Se colocó hidruro de sodio (159 mg, dispersión en aceite mineral al 60 %, 3,98 mmol) en un matraz seco bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por adición secuencial de tolueno anhidro (10 ml) y 2-dimetilaminoetanol (177 mg, 2,0 mmol) con una jeringa. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 40 minutos, se añadió 4-amino-2-cloropiridina (203 mg, 1,59 mmol), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, que posteriormente se añadió gota a gota lentamente sobre agua con hielo, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un sólido de color marrón pálido (180 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,78 (1H, d, J=5,76Hz), 6,18 (1H, dd, J=5,72, 2,06Hz), 5,96 (1H, d, J=2,01Hz), 4,34 (2H, t, J=5,67Hz), 4,14 (2H, s.a.), 2,63-2,73 (2 H, m), 2,31 (6H, s).

Etapa B

(2-{4-[4-(3-Metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-iloxi}-etil)-dimetilamina

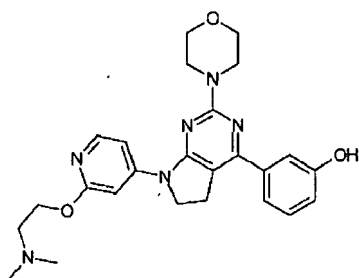


Se colocó hidruro de sodio (108 mg, dispersión en aceite mineral al 60 %, 2,72 mmol) en un matraz seco bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por adición secuencial de tetrahydrofurano anhidro (10 ml) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilamina (62 mg, 0,32 mmol) con una jeringa. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]morfolina (100 mg, 0,27 mmol), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, que posteriormente se añadió gota a gota lentamente sobre agua con hielo, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un aceite rojo (206 mg).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 477 [M+H].

Etapa C

3-[7-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol



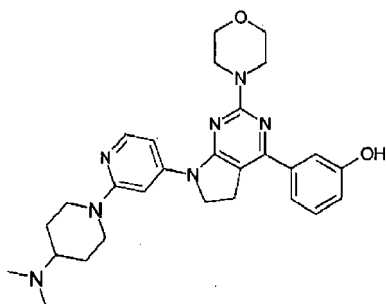
5 Se calentó 4-(3-metoxifenil)-7-[2-(2-dimetilaminoetoxi)piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (206 mg) hasta 150 °C en dimetilformamida (1 ml), y se añadió etanotiolato de sodio (275 mg, 3,3 mmol) a intervalos de 15 minutos en 3 porciones. Tras calentar a 150 °C durante 15 minutos adicionales seguido por enfriamiento, se añadió agua (1 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (2 ml). Se separó la fase orgánica, seguido por concentración a presión reducida, se purificó el aceite resultante mediante HPLC preparativa, para obtener una sal de ácido trifluoroacético del compuesto deseado como un sólido de color amarillo pálido (14 mg, rendimiento del 9 %).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,17 (1H, d, J=6,0Hz), 7,76 (1H, d, J=4,1Hz), 7,37 (1H, t, J=8,1Hz), 7,22-7,30 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=7,9Hz), 4,65-4,75 (2H, m), 4,24 (2H, t, J=8,1Hz), 3,85 (8H, dd, J=11,6, 3,7Hz), 3,57-3,68 (2H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,01 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 463 [M+H].

Ejemplo 1-A-43

20 3-[7-(4-Dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-43)



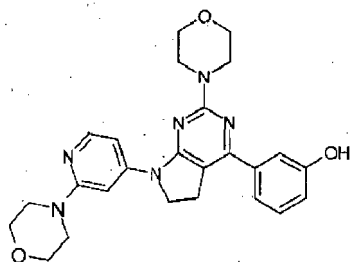
25 De la misma manera que el ejemplo 1-A-41, usando 4-dimetilaminopiperidina en lugar de 1-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,92 (1H, d, J=7,3Hz), 7,81 (1H, s.a.), 7,57 (1H, s.a.), 7,42 (1H, s), 7,36-7,40 (1H, m), 7,31 (1H, t, J=7,8Hz), 6,91 (1H, d, J=6,5Hz), 4,18-4,36 (4H, m), 3,84 (8H, dd, J=19,3,5,3Hz), 3,52-3,66 (1H, m), 3,40 (2H, t, J=8,1Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 2,93 (6H, s), 2,28 (2H, d, J=13,4Hz), 1,77-1,99 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 [M+H].

35 Ejemplo 1-A-44

3-[2-Morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-44)



De la misma manera que el ejemplo 1-A-41, usando morfolina en lugar de 1-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,80-7,96 (2H, m), 7,35-7,51 (3H, m), 7,31 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 4,21 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,72-3,94 (12H, m), 3,54-3,63 (4H, m), 3,39 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

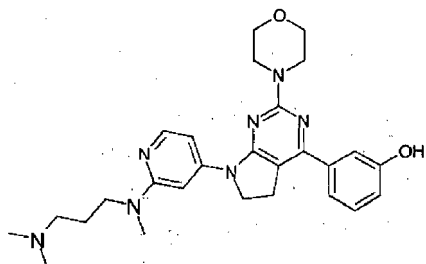
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 [M+H].

10

Ejemplo 1-A-45

3-(7-{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-45)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-A-41, usando (3-dimetilaminopropil)-metil-amina en lugar de 1-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

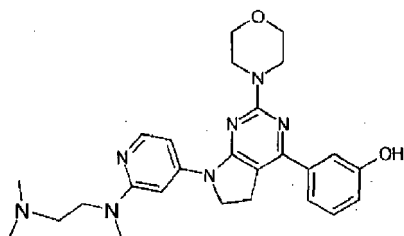
20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,87 (2H, s), 7,40 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,10 (1H, s.a.), 6,90 (1H, d, $J=9,4\text{Hz}$), 4,20 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,83 (8H, dd, $J=16,5, 5,1\text{Hz}$), 3,69 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,36 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,20-3,28 (5H, m), 2,93 (6H, s), 2,05-2,22 (2H, m).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 [M+H].

Ejemplo 1-A-46

3-(7-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-46)

30



De la misma manera que el ejemplo 1-A-41, usando (2-dimetilaminoetil)-metil-amina en lugar de 1-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

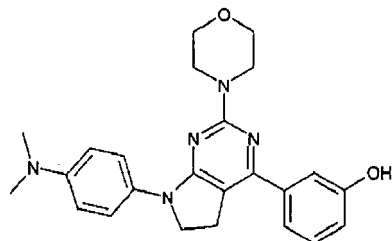
35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,90-8,07 (2H, m), 7,28-7,41 (3H, m), 7,05 (1H, s.a.), 6,96 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 3,84 (8H, dd, $J=18,0, 5,1\text{Hz}$), 3,48 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 3,35 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,27 (3H, s), 3,00 (6H, s).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 476 [M+H].

Ejemplo 1-A-47

3-[7-(4-Dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-47)



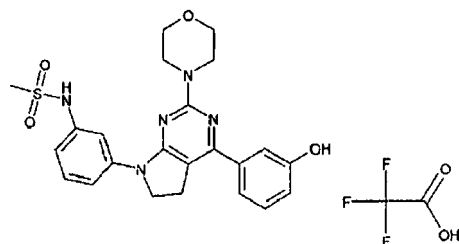
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-dimetilaminoanilina, se obtuvo 4-(3-metoxifenil)-7-(4-dimetilaminofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,57 (1H, s), 8,78 (1H, s), 7,78 (1H, dd, $J=8,3, 1,6\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,47 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,41 (1H, s), 7,34-7,38 (3H, m), 7,29 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J=7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J=29,4, 4,8\text{Hz}$), 3,28-3,33 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-48

Sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (A-48)



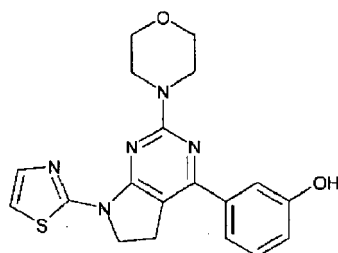
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-metanosulfonilaminoanilina, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(3-metanosulfonilaminofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se llevó a cabo la reacción. Se sometió adicionalmente el producto en bruto de reacción resultante a purificación por HPLC usando un disolvente de desarrollo que incluía ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,06 (1H, s), 7,33-7,48 (3H, m), 7,17 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J=2,0\text{Hz}$), 6,97-7,06 (2H, m), 4,32 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,83 (8H, dd, $J=20,8, 5,3\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,99 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 468 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-A-49

3-(2-Morfolin-4-il-7-tiazol-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-49)



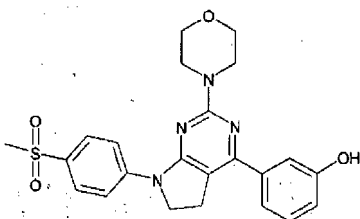
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2-aminotiazol, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(tiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,68 (1H, sa), 7,42-7,56 (2 H, m), 7,38 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,21-7,33 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 4,31 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,78 (8H, dd, $J=41,2, 4,0\text{ Hz}$), 3,36 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 382 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-A-50

3-[7-(4-Metanosulfonil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-50)



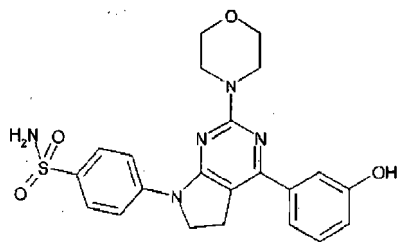
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-metanosulfonilfenilamina, se obtuvo 4-(3-metoxifenil)-7-(3-metanosulfonilfenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,58 (1H, s), 8,11 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,92 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,38-7,43 (1H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,29 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 6,82-6,90 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J=15,2, 4,9\text{Hz}$), 3,28-3,33 (2H, m), 3,18 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-A-51

4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonamida (A-51)



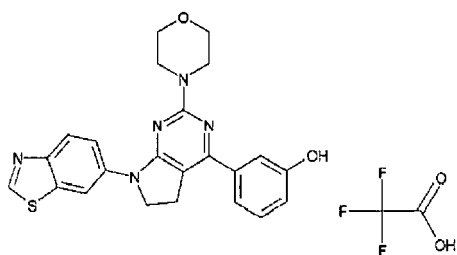
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 4-aminobencenosulfonamida, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(4-aminosulfonilfenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, s), 7,98-8,06 (2H, m), 7,83 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 7,20-7,43 (5H, m), 6,85 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,67-3,80 (8H, m), 3,26-3,32 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 454 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-A-52

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-benzotiazol-6-il-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-52)



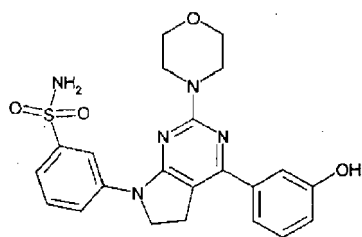
De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 6-aminobenzotiazol, se obtuvo 4-(3-metoxifenil)-7-(benzotiazol-6-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se llevó a cabo la reacción. Se sometió adicionalmente el producto en bruto de reacción resultante a purificación por HPLC usando un disolvente de desarrollo que contenía ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,28 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,05-8,20 (2H, m), 7,43 (1H, t, J=7,9Hz), 7,19 (1H, d, J=7,7Hz), 7,13 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=9,7Hz), 4,43 (2H, t, J=7,9Hz), 3,82 (8H, s), 3,26-3,29 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 432 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 1-A-53

3-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonamida (A-53)



De la misma manera que el ejemplo 1-A-01, a partir de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 3-aminobencenosulfonamida, se obtuvo 4-(3-metoxi-fenil)-7-(3-aminosulfonilfenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y posteriormente, además de la misma manera que el ejemplo 1-A-09, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,56 (1H, s), 8,78 (1H, t, J=2,0Hz), 7,78 (1H, dd, J=8,2, 2,2Hz), 7,57 (1H, t, J=8,0Hz), 7,45-7,49 (1H, m), 7,39-7,42 (1H, m), 7,33-7,37 (3H, m), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,56, 0,91Hz), 4,12 (2H, t, J=8,2Hz), 3,66-3,79 (8H, m), 3,28-3,33 (2H, m).

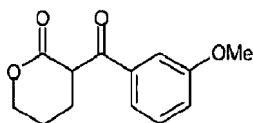
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 454 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-A-54

3-(2-Morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-54)

35 Etapa A

3-(3-Metoxibenzoil)dihidropiran-2-ona



Se enfrió una disolución de δ-valerolactona (2,0 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron secuencialmente cloruro de 3-metoxibenzoilo (3,58 g, 21 mmol) y hexametildisilazida de litio (40 ml, disolución en tetrahidrofurano 1 M, 40 mmol). Se llevó a cabo agitación durante 2 horas, seguido por tratamiento con agua con bicarbonato de sodio saturada. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml), seguido por lavado con salmuera, y posteriormente, se eliminó por destilación el disolvente

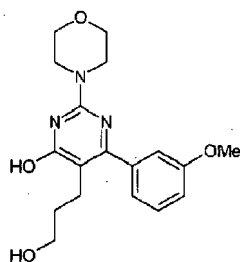
a presión reducida, para obtener un producto en bruto marrón. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=1/1) proporcionó el compuesto deseado como un líquido de color amarillo pálido.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4,30-4,48 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,59 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 2,11-2,35 (2H, m), 1,83-2,06 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 235 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Etapa B

5-(3-Hidroxiopropil)-6-(metoxifenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-ol

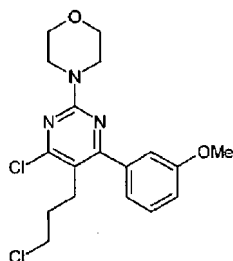


15 Se añadieron sal de bromato de morfolinoformamidina (200 mg, 0,952 mmol), 3-(3-metoxibenzoil)dihidropiran-2-ona (544 mg, 3,6 mmol) y t-butoxido de sodio (230 mg, 2,32 mmol) en un tubo de reacción de microondas, y se disolvieron en t-BuOH (3 ml). Tras la irradiación de microondas (200 W, 120 °C) durante 1 hora, se eliminó el disolvente a presión reducida, para obtener un producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol=95/5), para obtener 5-(2-hidroxietil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol y 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina como un sólido incoloro (rendimiento del 16 %).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 346 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Etapa C

4-Cloro-5-(3-cloropropil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidina

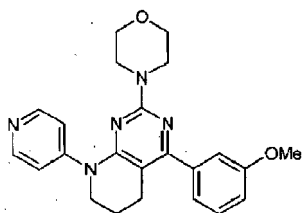


30 Se disolvió 5-(3-hidroxiopropil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol (1,03 g, 2,97 mmol) en POCl_3 (8 ml), seguido por calentamiento hasta 110 °C durante 24 horas en un tubo sellado. Tras la concentración a presión reducida, se obtuvo el producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=90/10), para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (790 mg, 66 %).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40 Etapa D

4-(3-Metoxifenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina

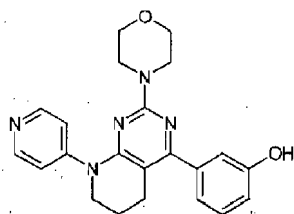


A una mezcla de Pd(OAc)₂ (46 mg, 0,21 mmol), S-Phos (176 mg, 0,41 mmol) y 4-aminopiridina (233 mg, 2,48 mmol), se le añadió una disolución en 1,4-dioxano desaireada (48 ml) de 4-[4-cloro-5-(3-cloropropil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina (790 mg, 2,07 mmol). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 18 horas seguido por enfriamiento, y se añadió agua (50 ml). Se extrajo el producto tres veces con acetato de etilo (100 ml), y se concentró el extracto a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante en acetato de etilo/heptano, para obtener el compuesto deseado como un cristal amarillo (500 mg, 69 %).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404[M+H]⁺.

Etapas E

3-(2-Morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol



Se calentó una disolución de 4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina (0,50 g, 1,24 mmol) en dimetilformamida (5 ml) hasta 150 °C, y se añadió etanotiolato de sodio (1,04 g, 12,4 mmol) durante cada 15 minutos en 3 porciones. Tras calentar a 150 °C durante 2 horas, se añadió etanotiolato de sodio (1,04 g, 12,4 mmol), seguido por calentamiento durante 15 minutos adicionales. Tras enfriar la mezcla de reacción, se añadieron agua (5 ml) y acetato de etilo (20 ml), para separar por filtración el precipitado depositado. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano/metanol=95/5), para obtener el compuesto deseado como un sólido de color marrón pálido (0,21 g, rendimiento del 43 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,54 (1H, s), 8,47 (2H, d, J=6,0Hz), 7,48 (2H, d, J=6,2Hz), 7,24 (1H, t, J=7,9Hz), 6,90-6,99 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=7,0,2,0Hz), 3,78-3,85 (2H, m), 3,54 (8H, dd, J=28,9, 4,8Hz), 2,63 (2H, t, J=6,2Hz), 1,82-1,95 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390[M+H].

Ejemplo 1-B

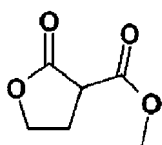
La 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina que va a usarse en los siguientes ejemplos 1-B-05, 1-B-10, 1-B-12, 1-B-14, 1-B-21, 1-B-23, 1-B-24, 1-B-29, 1-B-31, 1-B-33, 1-B-50 y 1-B-51 se preparó según la etapa A del ejemplo 1-B-02 descrito a continuación. Además, la 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina que va a usarse en los siguientes ejemplos 1-B-08, 1-B-11, 1-B-13, 1-B-15 a 20, 1-B-22, 1-B-25 a 28, 1-B-30, 1-B-32, 1-B-34 a 41, 1-B-43, 1-B-45 y 1-B-55 se preparó según la etapa C del ejemplo 1-B-01 descrito a continuación.

Ejemplo 1-B-01

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-01)

Etapas A

Éster metílico del ácido 2-oxotetrahidrofuran-3-carboxílico



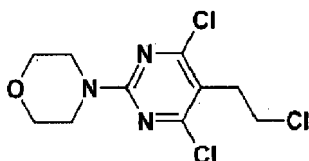
5 A una disolución en tetrahidrofurano (150 ml) de hexametildisilazida de litio preparada a -78 °C bajo una atmósfera de argón a partir de hexametildisilazano (55,4 ml, 262 mmol) y butil-litio normal (disolución en hexano 2,62 M, 100 ml, 262 mmol), se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (60 ml) de gamma-butirolactona (9,84 ml, 128 mmol) a -78 °C. 10 minutos después, se añadió carbonato de dimetilo (11,3 ml, 134 mmol), seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 10 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (44 ml) y hielo (500 g), seguido por extracción dos veces con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener el compuesto deseado (aceite de color marrón pálido, 15,1 g, 82 %).

15 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,29-4,37 (1H, m), 4,13-4,22 (1H, m), 3,66 (s,3H), 3,42 (1H, dd, J=7,8, 9,4Hz), 2,47-2,62 (1H, m), 2,29-2,42 (1H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 145 [(M+H)⁺].

Etapa B

20 4-[4,6-Dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina



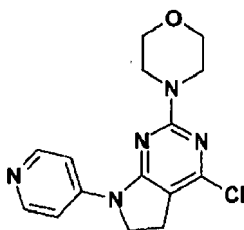
25 A una disolución en metóxido de sodio 1 M preparada a partir de metal de sodio (3,19 g, 139 mmol) y metanol (140 ml), se le añadieron éster metílico del ácido 2-oxotetrahidrofuran-3-carboxílico (13,3 g, 92 mmol) y clorhidrato de morfolinoformamidina (15,3 g, 92 mmol), seguido por reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en oxicluro de fósforo (90 ml), seguido por agitación a 100 °C durante 10 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió hielo (aprox. 100 g) al residuo, que se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se separó por filtración el agente de secado y se concentró, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo=de 20/0 a 10/1), para obtener el compuesto deseado (polvo amarillo, 8,4 g, 28 %).

35 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,20 (2H, t, J=7,9Hz), 3,66 (2H, t, J=7,9Hz), 3,70-3,81 (8H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 296 [(M+H)⁺].

Etapa C

40 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



45 Se lavó hidruro de sodio al 60 % en aceite (800 mg) con hexano, y se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió una disolución en tetrahidrofurano (40 ml) de 4-aminopiridina (1,88 g) a la suspensión con enfriamiento con hielo, seguido por reflujo durante 2 horas bajo una corriente de argón. Tras confirmar que la mezcla de reacción se había vuelto azul, se añadió una disolución en tetrahidrofurano (8 ml) de 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (1,19 g), seguido por agitación adicional durante 10 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua con hielo (50 ml), seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (20 ml), y se lavó la fase orgánica con salmuera,

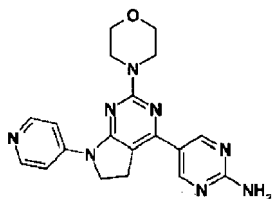
seguido por secado sobre sulfato de sodio. Se separó por filtración el agente de secado y se concentró, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano), para obtener el compuesto deseado (polvo de color amarillo pálido, 727 mg, 54 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,51 (2H, dd, $J=5,0$, 1,6Hz), 7,65 (2H, dd, $J=5,0$, 1,6Hz), 4,07 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,66-3,80 (8H, sa), 3,10 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 318 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

10 Etapa D

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina



15 A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (119 mg, 0,374 mmol) obtenida a partir de la etapa C, bis-(4-metoxibencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina (207 mg, 0,449 mmol), acetato de paladio (4,2 mg, 0,0187 mmol), S-Phos (15 mg, 0,0374 mmol) y fosfato de potasio (159 mg, 0,748 mmol), se les añadió dimetilformamida (3 ml), seguido por desgasificación con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 °C durante 5 horas, seguido por extracción con acetato de etilo con la adición de agua, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, se llevó a cabo concentración a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 40/1), para obtener bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (199 mg, rendimiento del 87 %).

20 A la bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina obtenida, se le añadieron TFA (3 ml) y ácido sulfúrico concentrado (unas cuantas gotas), seguido por agitación a 40 °C durante 6 horas. Se concentró esto a presión reducida, y se añadió agua, seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniacal 2 N= de 40/1 a 10/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (32,3 mg, rendimiento del 26 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,83 (2H, s), 8,45 (2H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,82 (2H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,11 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,77-3,69 (8H, m), 3,32 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$).

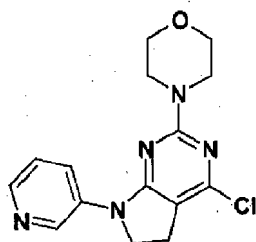
30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Ejemplo 1-B-02

40 5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-02)

Etapa A

45 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



De la misma manera que el ejemplo 1-B-01, a partir de 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (1,25 g) y 3-aminopiridina (1,97 g), se obtuvo el compuesto deseado (polvo de color amarillo pálido, 1,07 mg, 88 %).

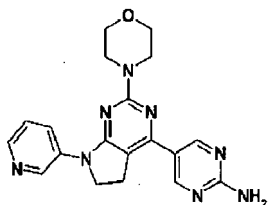
50 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,06 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 8,31 (1H, dd, $J=4,7$, 1,4Hz), 8,06 (1H, dq, $J=8,5$, 1,4Hz),

7,31 (1H, ddd, J=8,5, 4,7, 0,7Hz), 4,09 (2H, t, J=8,3Hz), 3,81-3,73 (8H, m), 3,11 (2H, t, J=8,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 318 [(M+H)⁺].

5 Etapa B

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina



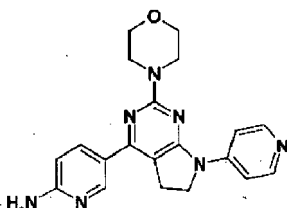
10 De la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-B-01, a partir de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidina (119 mg, 0,374 mmol) y bis-(4-metoxibencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro (16,6 mg, rendimiento del 12 %).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,08 (1H, s), 8,82 (2H, s), 8,25-8,23 (2H, ma), 7,41 (1H, dd, J=8,3, 4,9Hz), 7,07 (2H, s), 4,12 (2H, t, J=9,0Hz), 3,71 (8H, d, J=4,4Hz), 3,33 (2H, t, J=9,0Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 [(M+H)⁺].

20 Ejemplo 1-B-03

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-03)



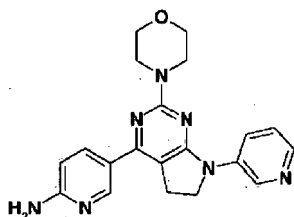
25 De la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-B-01, usando bis-(4-metoxibencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-amina como éster del ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,55 (1,0H, d, J=2,0Hz), 8,53 (2,0H, d, J=6,3Hz), 8,08-8,03 (3,0H, m), 6,59-6,55 (3,0H, m), 4,14 (2,0H, t, J=8,3Hz), 3,73 (8,0H, d, J=8,3Hz), 3,38-3,33 (2,0H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 [(M+H)⁺].

35 Ejemplo 1-B-04

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-04)



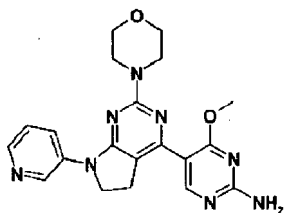
40 De la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-B-02, usando bis-(4-metoxibencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-amina como éster del ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,08 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 8,23 (2H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J=8,8, 2,0\text{Hz}$), 7,41 (1H, t, $J=6,6\text{Hz}$), 6,67 (2H, sa), 6,62 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, d, $J=3,4\text{Hz}$), 3,36-3,26 (2H, m).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-05

10 4-Metoxi-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-05)



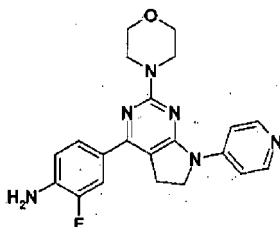
15 De la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-B-02, usando bis-(4-metoxibencil)-[4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina como éster del ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,08 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,32-8,26 (1H, m), 8,15 (1H, dq, $J=8,5, 1,3\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 4,04 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,96 (3H, s), 3,83-3,76 (8H, m), 3,02 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 407 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-06

25 2-Fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-06)



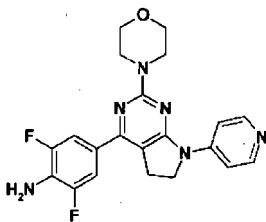
30 De la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-B-01, usando [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-bis-(4-metoxibencil)-amina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,43 (2H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=12,7\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 6,84 (1H, t, $J=9,3\text{Hz}$), 5,65 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,76-3,68 (8H, m), 3,36-3,31 (2H, ma).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-07

40 2,6-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-07)



45 De la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-B-01, usando 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil-bis-(4-metoxibencil)-amina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

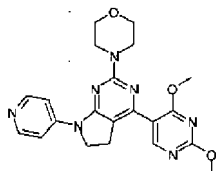
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,44 (2H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 7,82 (2H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 7,55 (2H, d, $J=10,7\text{Hz}$), 5,73 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,75-3,70 (8H, ma), 3,35 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 411 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 1-B-08

4-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-08)



10

A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (40 mg, 0,126 mmol), 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (67 mg, 0,252 mmol), acetato de paladio (1,4 mg, 0,0063 mmol), S-Phos (5,2 mg, 0,0126 mmol) y fosfato de potasio (53,5 mg, 0,252 mmol), se les añadió dimetilformamida (1 ml), seguido por desgasificación con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 °C durante 12 horas, seguido por adición de agua, y se filtró el sólido resultante, que se lavó con acetato de etilo, para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (15,7 mg, rendimiento del 30 %).

15

20

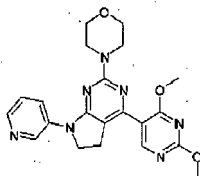
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,56 (1H, s), 8,51 (2H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,72 (2H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 4,06 (6H, s), 4,04 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 3,85-3,78 (8H, m), 3,01 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-09

25

4-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-09)



30

De la misma manera que el ejemplo 1-B-08, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,09 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 8,57 (1H, s), 8,30 (1H, dd, $J=4,9, 1,5\text{Hz}$), 8,14 (1H, dq, $J=8,5, 1,5\text{Hz}$), 7,31 (1H, dd, $J=8,5, 4,9\text{Hz}$), 4,06 (6H, s), 4,05 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,84-3,74 (8H, m), 3,02 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

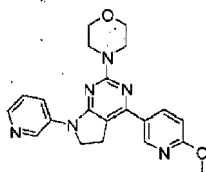
35

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-10

40

4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-10)



45

A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,0629 mmol), 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (29,6 mg, 0,126 mmol), acetato de paladio (1,4 mg, 0,00630 mmol), S-Phos (5,2 mg, 0,0126 mmol) y fosfato de potasio (26,7 mg, 0,126 mmol), se les añadió dimetilformamida (1 ml), seguido por desgasificación con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 °C durante 3 horas, seguido por extracción con acetato de etilo con la adición de agua, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, se llevó a cabo concentración a presión reducida, seguido por elución con disolución de

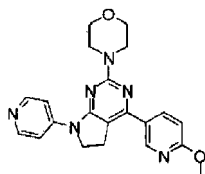
metanol amoniacal 2 M a través de resina SCX y luego concentración. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) proporcionó el compuesto deseado como un polvo amarillo.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,11 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 8,72 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 8,30 (1H, dd, $J=4,5, 1,3\text{ Hz}$), 8,23 (1H, dd, $J=8,9, 2,5\text{Hz}$), 8,15 (1H, dq, $J=8,4, 1,3\text{ Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J=8,4, 4,5\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J=8,9\text{ Hz}$), 4,11 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 4,00 (3H, s), 3,87-3,78 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 1-B-11

4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-11)



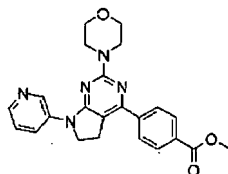
15 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,71 (1H, dd, $J=2,5, 0,6\text{Hz}$), 8,51 (2H, dd, $J=4,9, 1,5\text{Hz}$), 8,23 (1H, dd, $J=8,7, 2,5\text{Hz}$), 7,73 (2H, dd, $J=4,9, 1,5\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J=8,7, 0,6\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 4,00 (3H, s), 3,86-3,83 (8H, m), 3,35 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Ejemplo 1-B-12

Éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (B-12)



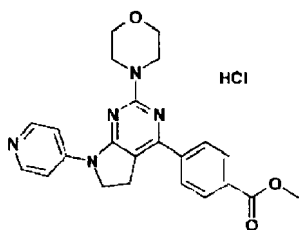
30 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 3,37 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,65-3,75 (8H, m), 3,89 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 7,43 (1H, m), 8,08 (4H, s), 8,23 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J=4,9\text{Hz}$), 9,10 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40 Ejemplo 1-B-13

Clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (B-13)



45 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico como ácido borónico, se sintetizó el compuesto deseado, y se

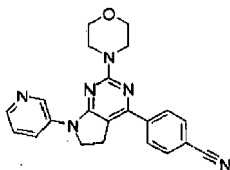
añadió además 1 equivalente de ácido clorhídrico 1 M, seguido por agitación a temperatura ambiente, que se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 3,38-3,46 (2H, sa), 3,73-3,82 (8H, m), 3,90 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 8,11 (4H, s), 8,26-8,38 (2H, m), 8,68 (2H, d, $J=7,4\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-14

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (B-14)



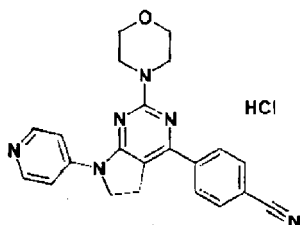
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 3,37 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,67-3,77 (8H, m), 4,16 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, $J=8,3, 4,9\text{Hz}$), 7,97 (2H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,12 (2H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,24-8,28 (2H, m), 9,09 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-15

Clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (B-15)



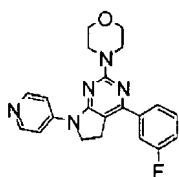
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo como ácido borónico, se obtuvo 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo, y posteriormente se añadió 1 equivalente de ácido clorhídrico 1 M, seguido por agitación a temperatura ambiente, que se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$. (DMSO- d_6) δ : 3,44 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,70-3,84 (8H, m), 4,28 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 8,02 (2H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,15 (2H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,32 (2H, m), 8,68 (2H, d, $J=7,6\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-16

4-(3-Fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-16)



45

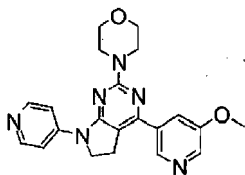
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido 3-fluorofenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 7,66 (2H, m), 7,46 (1H, m), 7,12 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 378 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-17

4-(5-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-17)



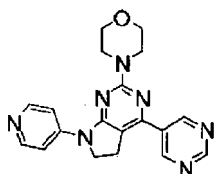
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,68 (1H, m), 8,52 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 8,37 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$), 7,81 (1H, m), 7,73 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,94 (3H, s), 3,85 (8H, m), 3,49 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-18

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-18)



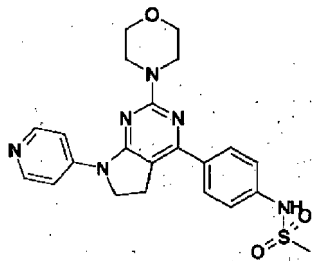
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido pirimidin-5-borónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,31 (2H, s), 9,24 (1H, s), 8,45 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 7,87 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 4,21 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,87 (8H, m), 3,45 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 362 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-19

N-[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanosulfonamida (B-19)



De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)metanosulfonamida como ácido borónico, se

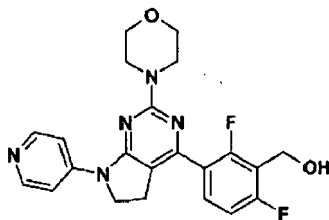
obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,49-8,43 (1H, ma), 7,96 (2H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,86-7,82 (2H, ma), 7,74-7,66 (2H, m), 7,33 (2H, d, $J=9,8\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=9,0\text{Hz}$), 3,78-3,70 (8H, m), 3,10-3,07 (2H, m), 3,07 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-20

[2,6-Difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-20)



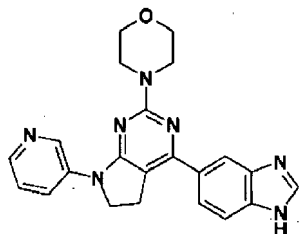
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido 2,4-difluoro-3-formilfenilborónico como ácido borónico, se obtuvo 2,6-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzaldehído. Se añadieron metanol y borohidruro de sodio, que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por elución con disolución de metanol amoniacal 2 M a través de resina SCX y luego concentración. La purificación mediante CCF preparativa proporcionó el compuesto deseado como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,49 (2H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 8,18 (1H, s), 7,95-7,86 (2H, ma), 7,65-7,51 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 3,71 (8H, d, $J=4,9\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 426 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-21

4-(1H-Bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-21)



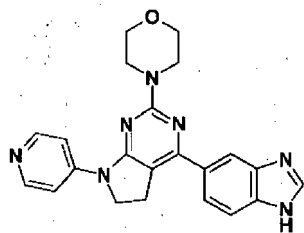
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,55 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 9,44 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J=9,2\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,00-7,92 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,82-3,73 (8H, m), 3,45 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-22

4-(1H-Bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-22)



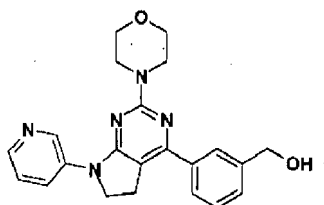
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol como ácido borónico, se obtuvo 4-(1-bencioximetil-1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (16 mg, 21 %). Entonces, se disolvió el compuesto anterior obtenido en cloroformo (1 ml), y se añadió yoduro de trimetilsililo (23 μ l, 5 equivalentes), seguido por reflujo durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en metanol (5 ml). Posteriormente, se precipitó un cristal con éter (5 ml), y se separó por filtración, para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (10 mg, 82 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,45 (1H, s), 8,69 (2H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,35-8,30 (2H, m), 8,18-8,14 (2H, m), 7,94 (1H, dd, $J=8,7, 2,8\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,83-3,75 (8H, m), 3,47 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-23

[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-23)



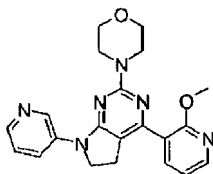
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,48 (2,0H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 7,91 (1,1H, s), 7,81 (1,1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,73 (1,8H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 7,49-7,43 (2,0H, m), 4,78 (2,0H, s), 4,04 (2,1H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,90-3,81 (8,4H, m), 3,34 (2,0H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-24

4-(2-Metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-24)



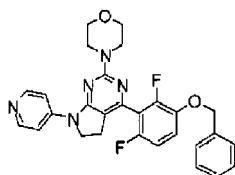
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina, y 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,11 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 8,30 (1H, dd, $J=4,6, 1,3\text{Hz}$), 8,25 (1H, dd, $J=4,9, 2,5\text{Hz}$), 8,16 (1H, dq, $J=8,5, 1,3\text{Hz}$), 7,89 (1H, dd, $J=7,3, 1,9\text{Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J=8,5, 4,9\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J=7,1, 4,9\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 4,01 (3H, s), 3,78-3,8,4 (8H, m), 3,03 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-25

4-(3-Benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-25)



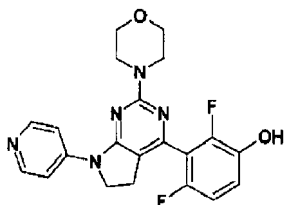
5 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido 3-benciloxi-2,6-difluorofenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 7,40 (5H, m), 7,00 (1H, m), 6,87 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,81 (8H, m), 2,98 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-26

15 2,4-Difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-26)



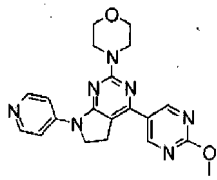
20 Se disolvió en metanol el compuesto B-25 obtenido en el ejemplo 1-B-25, y se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbono, seguido por agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Se filtró el catalizador de paladio, y posteriormente se concentró a presión reducida. La purificación mediante CCF preparativa proporcionó el compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,43 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 8,02 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 7,01 (1H, m), 6,89 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,79 (8H, m), 2,99 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30 Ejemplo 1-B-27

4-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-27)



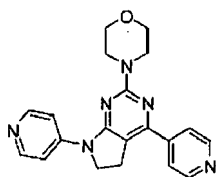
35 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,09 (2H, s), 8,53 (2H, d, 6,2Hz), 7,73 (2H, d, 6,2Hz), 4,13 (2H, t, 7,8Hz), 4,08 (3H, s), 3,85 (8H, m), 3,35 (2H, t, 7,8Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-28

45 2-Morfolin-4-il-4,7-di-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-28)



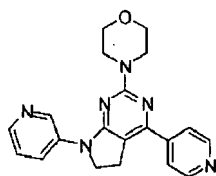
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,75 (2H, m), 8,53 (2H, m), 7,78 (2H, m), 7,74 (2H, m), 4,12 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,39 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 1-B-29

2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (B-29)



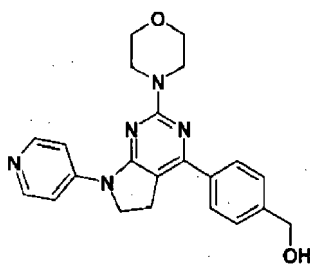
15 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina, y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, m), 8,73 (2H, m), 8,33 (1H, m), 8,16 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,34 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,40 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Ejemplo 1-B-30

[4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-30)



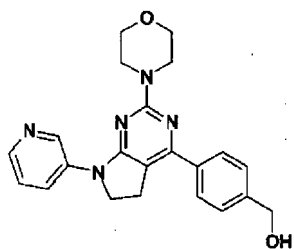
30 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidina, y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{TFA}$) δ : 8,65 (2H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,34 (2H, m), 7,95 (2H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 4,61 (2H, s), 4,27 (2H, ta), 3,80 (8H, m), 3,44 (2H, ta).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40 Ejemplo 1-B-31

[4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-31)



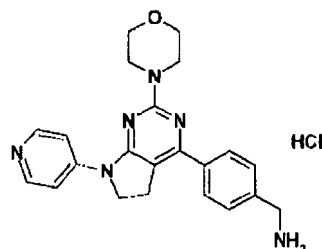
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3+TFA) δ : 9,59 (1H, m), 8,64-8,80 (2H, m), 8,13 (1H, m), 7,55 (4H, m), 4,84 (2H, sa), 4,44 (2H, ta), 3,92 (8H, m), 3,35 (2H, ta).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-32

Clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencilamina (B-32)



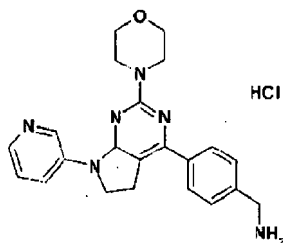
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido [4-(N-Boc-aminometil)fenil]borónico como ácido borónico, se obtuvo 4-(4-terc-butoxicarbonilaminometil-fenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se disolvió esto en ácido acético- ácido clorhídrico 1 N, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, y se añadió dietil éter a la mezcla de reacción, para separar por filtración un sólido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{TFA}$) δ : ppm 8,58 (2H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,34 (2H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,01 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,65 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 4,29 (2H, ta), 4,16 (2H, s), 3,79 (8H, m), 3,40 (2H, ta).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-33

Clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencilamina (B-33)



De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido [4-(N-Boc-aminometil)fenil]borónico como ácido borónico, se obtuvo 4-(4-terc-butoxicarbonilaminometil-fenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se disolvió esto en ácido acético-ácido clorhídrico 1 N, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, y se añadió dietil éter a la mezcla de reacción, para separar por filtración un sólido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

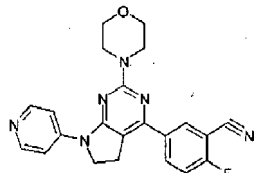
$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-d}_6+\text{TFA}$) δ : ppm 9,63 (1H, m), 8,93 (1H, m), 8,69 (1H, m), 8,17 (1H, m), 7,92 (2H, m), 7,73 (2H, m),

4,45 (2H, m), 4,26 (2H, s), 3,83 (8H, m), 3,37 (2H, m).

ESI - (CL-EM modo positivo) m/z 389 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 1-B-34

2-Fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (B-34)



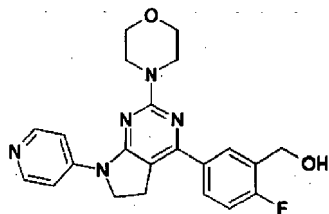
10 A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 mg, 0,0315 mmol), ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (10,4 mg, 0,0630 mmol), acetato de paladio (1,4 mg, 0,0063 mmol), S-Phos (5,2 mg, 0,0126 mmol) e hidróxido de sodio (2,5 mg, 0,063 mmol), se les añadió t-butanol (1 ml), seguido por desgasificación con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 °C durante 3 horas, seguido por extracción con acetato de etilo con la adición de agua, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, se llevó a cabo concentración a presión reducida, seguido por elución con disolución de metanol amoniacal 2 M a través de resina SCX y luego concentración. La purificación mediante CCF preparativa proporcionó el compuesto deseado como un sólido incoloro (3,1 mg, rendimiento del 12 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,54 (2H, d, J=6,3Hz), 8,22 (1H, dd, J=5,9, 2,4Hz), 8,19-8,15 (1H, m), 7,74 (2H, d, J=6,3Hz), 7,32 (1H, t, J=8,5Hz), 4,12 (2H, t, J=8,2Hz), 3,93-3,81 (8H, m), 3,36 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 403 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 1-B-35

[2-Fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-35)



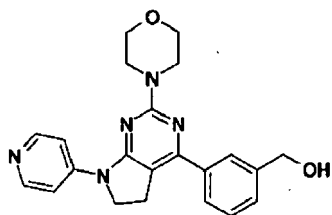
30 De la misma manera que el ejemplo 1-B-34 (excepto por no pasar a través de SCX), usando ácido 4-fluoro-3-formilbencenoborónico como ácido borónico, se obtuvo 2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzaldehído. Se disolvió esto en metanol (1 ml), y se añadió borohidruro de sodio (1,2 mg, 0,0315 mmol, 1,0 equivalentes), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto, se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica usando salmuera. Tras secar con sulfato de sodio anhidro, se llevó a cabo concentración a presión reducida. La purificación mediante CCF preparativa proporcionó el compuesto deseado como un sólido incoloro (7,0 mg, rendimiento del 27 %).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,46 (2H, d, J=4,9Hz), 8,08 (1H, d, J=7,8Hz), 7,93-7,87 (1H, m), 7,83 (2H, d, J=4,9Hz), 7,28 (1H, t, J=9,3Hz), 5,39 (1H, s), 4,62 (2H, d, J=5,4Hz), 4,11 (2H, t, J=8,3Hz), 3,80-3,69 (8H, m), 3,37-3,33 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 408 ([M+H]⁺).

45 Ejemplo 1-B-36

[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-36)



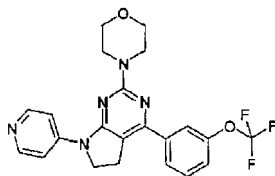
De la misma manera que el ejemplo 1-B-34, usando ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,17 (2H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 7,59 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 7,15 (1H, q, $J=6,8\text{Hz}$), 7,14 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,73 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,59-3,49 (8H, m), 3,03 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 1-B-37

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-37)



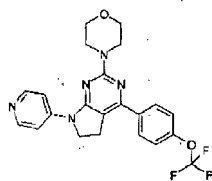
15 De la misma manera que el ejemplo 1-B-34, usando ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,78 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 7,50 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,91-3,82 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Ejemplo 1-B-38

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-38)



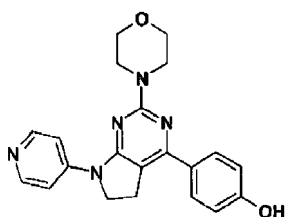
30 De la misma manera que el ejemplo 1-B-34, usando ácido 4-(trifluorometoxi)benzenoborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 7,95 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 7,31 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,90-3,81 (8H, m), 3,35 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40 Ejemplo 1-B-39

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-39)



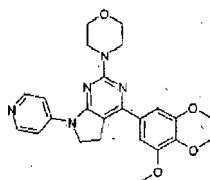
De la misma manera que el ejemplo 1-B-34, usando ácido 4-hidroxifenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,86 (1H, s), 8,59-8,35 (2H, m), 7,85 (4H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,88 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,73 (8,0H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 3,30-3,27 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 1-B-40

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-40)



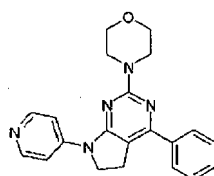
15 De la misma manera que el ejemplo 1-B-34, usando ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 7,15 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,93 (6H, s), 3,91 (3H, s), 3,90-3,82 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 450 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Ejemplo 1-B-41

2-Morfolin-4-il-4-fenil-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (B-41)



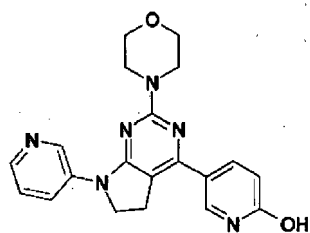
30 De la misma manera que el ejemplo 1-B-34, usando ácido fenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,94-7,88 (2H, m), 7,75 (2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,49-7,45 (3H, m), 4,07 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,93-3,80 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 360 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40 Ejemplo 1-B-42

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-42)



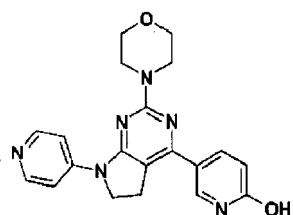
Se disolvió en cloroformo el compuesto B-10 obtenido en el ejemplo 1-B-10, se añadió yoduro de trimetilsililo (5 equivalentes), seguido por reflujo durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en metanol, para precipitar un cristal con éter, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,46 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 8,11 (1H, dd, $J=9,6,2,6\text{Hz}$), 8,04-7,98 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 6,46 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 4,18 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,72-3,78 (8H, m), 3,34 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-43

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-43)



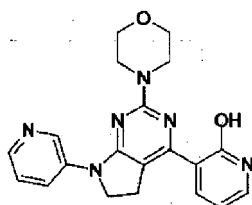
De la misma manera que el ejemplo 1-B-42, usando el compuesto B-11 obtenido en el ejemplo 1-B-11, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,06 (1H, s), 8,64 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 8,29 (2H, sa), 8,14, (1H, dd, $J=9,7, 2,3\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 6,46 (1H, d, $J=9,7\text{Hz}$), 4,22 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,73 (8H, m), 3,34 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-44

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-44)



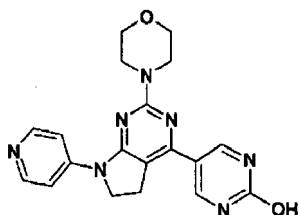
De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como ácido borónico, se obtuvo 4-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se desmetiló esto de la misma manera que el ejemplo 1-B-42, para obtener el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,19 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 8,53 (1H, dt, $J=5,0, 1,5\text{Hz}$), 8,47 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 8,19 (1H, dd, $J=7,6, 1,5\text{Hz}$), 7,87 (1H, dd, $J=6,8, 1,5\text{Hz}$), 7,78-7,72 (1H, m), 6,66 (1H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 4,36 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,78-3,68 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-45

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ol (B-45)



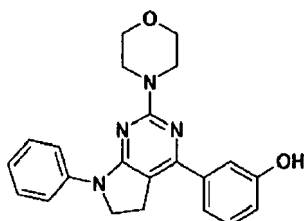
5 De la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico como ácido borónico, se obtuvo 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Se desmetiló esto de la misma manera que el ejemplo 1-B-42, para obtener el compuesto deseado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,48 (4H, m), 7,87 (2H, m), 4,11 (2H, t, 7,8Hz), 3,72 (8H, m), 3,33 (2H, t, 7,8Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 378 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 Ejemplo 1-B-46

3-(2-Morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-46)



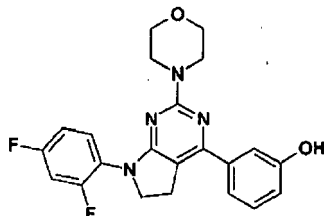
20 De la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-B-01, usando anilina como amina, se obtuvo 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (rendimiento del 78 %). Entonces, de la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando ácido 3-hidroxifenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 16 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,80-7,76 (1H, m), 7,41-7,38 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,12 (1H, dt, $J=7,6, 1,3\text{Hz}$), 7,07 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 6,90-6,78 (1,0H, m), 6,39 (1H, dd, $J=8,0, 2,2\text{Hz}$), 6,33 (1H, t, $J=2,2\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,89-3,81 (8H, m), 3,27 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-B-47

35 3-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (B-47)



40 De la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-B-01, usando 2,4-difluoroanilina como amina, se obtuvo 4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (rendimiento del 82 %). Entonces, de la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando ácido 3-hidroxifenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 17 %).

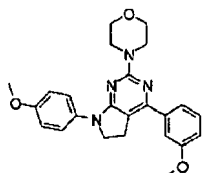
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,58 (1H, m), 7,43 (1H, dt, $J=7,3,3,8\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 7,15-7,01 (1H, m), 6,87 (2H, m), 6,38 (1H, m), 4,03 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,75 (8H, sa), 3,33 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 393 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-B-48

5

4-(3-Metoxi-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-48)



10 De la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-B-01, usando 4-metoxianilina como amina, se obtuvo 4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (rendimiento del 22 %). Entonces, de la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando ácido 3-metoxifenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 37 %).

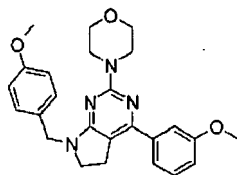
15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,69 (2H, d, J=9,2Hz), 7,51 (1H, t, J=2,4Hz), 7,46 (1H, d, J=7,9Hz), 7,36 (1H, t, J=7,9Hz), 6,97-6,95 (1H, m), 6,94 (2H, d, J=9,2Hz), 4,04 (2H, t, J=8,1Hz), 3,87 (3H, s), 3,85-3,76 (8H, m), 3,82 (3H, s), 3,30 (2H, t, J=8,1Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 419 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 1-B-49

7-(4-Metoxi-bencil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-49)



25

De la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-B-01, usando 4-metoxibencilamina como amina, se obtuvo 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Entonces, de la misma manera que el ejemplo 1-B-10, usando ácido 3-metoxifenilborónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

30

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,50 (1H, t, J=1,8Hz), 7,43 (1H, d, J=7,8Hz), 7,33 (1H, t, J=7,8Hz), 7,24 (2H, d, J=8,5Hz), 6,92 (1H, dd, J=8,0,2,7Hz), 6,86 (2H, d, J=8,5Hz), 4,55 (2H, s), 3,87-3,78 (8H, m), 3,85 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,44 (2H, t, J=8,0Hz), 3,14 (2H, t, J=8,0Hz).

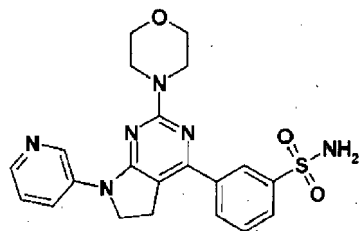
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 433 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 1-B-50

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (B-50)

40



Se disolvieron 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (48 mg), acetato de paladio (1 mg), S-Phos (3,7 mg), N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (118 mg) y fosfato de potasio (64 mg) en dimetilformamida (1,5 ml), y la desgasificación con irradiación de ultrasonidos, y la sustitución con argón se repitieron tres veces. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 10 horas, y posteriormente se diluyó con agua/acetato de etilo (50 ml/50 ml). Se separaron las fases orgánicas, y se

45

extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (diclorometano/metanol=20/1), para obtener un cristal amarillo (20 mg, 20 %).

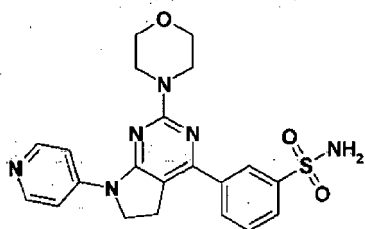
Se disolvió esto en ácido trifluoroacético (2 ml), seguido por agitación a 40 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (1 ml), seguido por neutralización con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó por filtración el precipitado, seguido por recristalización en metanol/éter, para obtener el compuesto deseado como un polvo gris (6 mg, 46 %).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,40 (1H, s), 8,27 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,14 (1H, d, J=7,6Hz), 7,91 (1H, d, J=7,6Hz), 7,71 (1H, t, J=7,6Hz), 7,49 (2H, s), 7,44 (2H, m), 4,17 (2H, t, J=8,2Hz), 3,74 (8H, m), 3,37 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 439 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-B-51

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (B-51)



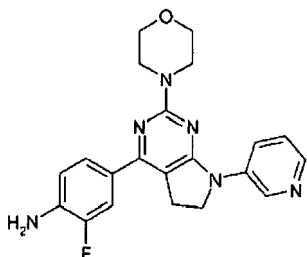
De la misma manera que el ejemplo 1-B-50, a partir de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidina y N,N-bis-(4-metoxi-bencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto deseado como un polvo gris.

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,47 (2H, d, J=6,1Hz), 8,40 (1H, s), 8,15 (1H, d, J=7,3Hz), 7,92 (1H, d, J=6,9Hz), 7,84 (2H, d, J=6,1Hz), 7,72 (1H, t, J=7,8Hz), 7,50 (1H, s), 4,13 (2H, t, J=8,1Hz), 3,79-3,70 (8H, m), 3,37 (2H, t, J=8,1Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 439 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-B-52

2-Fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-52)



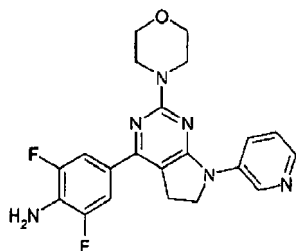
De la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-B-02, usando [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-bis-(4-metoxibencil)-amina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,07 (1H, d, J=2,4Hz), 8,23 (2H, dd, J=7,8, 2,4Hz), 7,66 (1H, dd, J=13,7,2,0Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,5, 1,7Hz), 7,42-7,38 (1H, m), 6,84 (1H, t, J=8,8Hz), 5,59 (2H, s), 4,10 (2H, t, J=8,3Hz), 3,75-3,67 (8H, m), 3,33 (2H, t, J=8,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 411 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-B-53

2,6-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-53)



5 De la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-B-02, usando [2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-bis-(4-metoxibencil)-amina como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

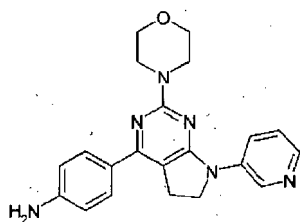
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,26 (1H, d, J=2,4Hz), 8,45 (1H, d, J=8,5Hz), 8,36 (1H, d, J=5,1Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,5, 5,1Hz), 7,55 (2H, dd, J=8,3, 2,4Hz), 4,15 (2H, t, J=8,3Hz), 3,72 (8H, d, J=5,4Hz), 3,38 (2H, t, J=8,3Hz).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 411 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-B-54

15 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-54)



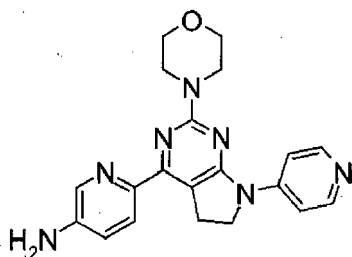
20 De la misma manera que el ejemplo 1-B-08, usando clorhidrato de ácido (4-aminofenil)borónico como ácido borónico, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 9,03 (1H, d, J=2,4Hz), 8,23 (1H, d, J=3,9Hz), 8,10 (1H, dq, J=8,4, 1,3Hz), 7,45 (2H, d, J=7,8Hz), 7,32 (2H, t, J=8,1Hz), 7,06 (1H, t, J=7,3Hz), 4,02 (2H, t, J=8,5Hz), 3,78 (8H, s), 2,86 (2H, t, J=8,5Hz).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 375 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-B-55

30 6-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilamina (B-55)



A una disolución de n-butil-litio (disolución en hexano 1,56 M, 0,23 ml, 0,363 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), a 0 °C, se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano 2 M, 0,09 ml, 0,182 mmol), seguido por agitación durante 15 minutos. A esto, se le añadió una disolución de (6-bromo-piridin-3-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (50 mg, 0,121 mmol, 1,0 equivalentes) en tetrahidrofurano (1 ml), seguido por agitación durante 1,5 horas. Se añadió cloruro de cinc (disolución en dietil éter 1 M, 0,55 ml, 0,545 mmol), y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (38,4 mg, 0,121 mmol), seguido por reflujo durante 2 horas. Se añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio, se llevó a cabo concentración a presión reducida. La purificación mediante CCF preparativa (diclorometano/metanol=40/1) proporcionó bis-(4-metoxibencil)-[6-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-

35

40

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-piridin-3-il]-amina (5,3 mg, rendimiento del 7 %).

A esto, se le añadieron TFA (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 gota), seguido por agitación a 40 °C durante 1,5 horas. Se concentró esto a presión reducida, y se añadió agua, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 M. Se lavó el sólido resultante con agua, para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (1,5 mg, rendimiento del 46 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,41 (2H, sa), 8,10 (1H, d, J=8,3Hz), 8,03 (1H, sa), 7,83-7,79 (2H, ma), 7,00 (1H, d, J=8,3Hz), 5,77 (2H, s), 4,02 (2H, t, J=8,5Hz), 3,78-3,67 (8H, ma), 3,45 (2H, t, J=8,5Hz).

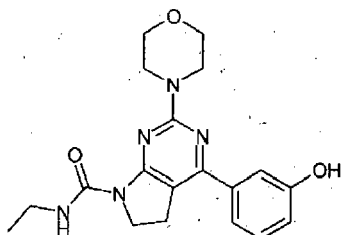
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C

En los siguientes ejemplos 1-C-42, 1-C-43, 1-C-44, 1-C-50, 1-C-51, 1-C-53, 1-C-54, 1-C-55 y 1-C-56, los productos en bruto de reacción resultantes se sometieron adicionalmente a purificación por HPLC usando un eluyente que contenía TFA, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético. Además, se preparó 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina que va a usarse en los siguientes ejemplos 1-C-01, 1-C-03 y 1-C-07 según el ejemplo 1-J-01 descrito posteriormente.

Ejemplo 1-C-01

4-(3-Hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(etilaminocarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-01)



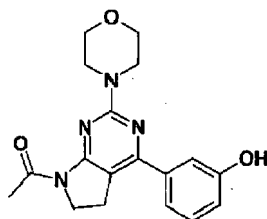
Se disolvió 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,056 mmol) en dimetilformamida (1 ml), y se añadieron diisopropiletamina (29 μl, 3 equivalentes) e isocianato de etilo (13 μl, 3 equivalentes), seguido por agitación a 60 °C durante 2 días. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua, seguido por extracción con acetato de etilo, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se llevó a cabo concentración a presión reducida, y se agitó el residuo resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos en ácido trifluoroacético. Se llevó a cabo concentración a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener el compuesto deseado (polvo incoloro, 1,7 mg, 9 %).

¹H-RMN (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,99 (1H, m), 7,27-7,41 (3H, m), 6,92 (1H, m), 4,08 (2H, a), 3,82 (8H, m), 3,42 (2H, m), 3,25 (2H, a), 1,27 (3H, t, 7,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 370 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-02

1-[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-02)



Se disolvió 1-[4-(3-b)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (20 mg) preparada según la etapa E del ejemplo 1-J-01 descrito posteriormente en ácido trifluoroacético (500 μl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo resultante, se le

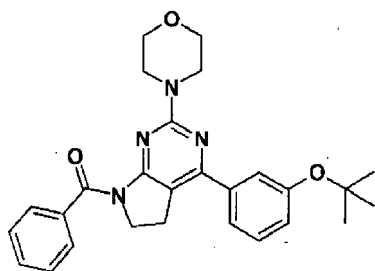
añadieron agua (5 ml) y metanol (1 ml), seguido por neutralización con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó por filtración el precipitado depositado, seguido por secado a presión reducida, para obtener un polvo incoloro (11 mg, 64 %).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,72 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,34-7,25 (2H, m), 6,86 (1H, dt, $J=7,4, 1,8\text{Hz}$), 3,93 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,74-3,67 (8H, m), 3,13 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,58 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 341 $[(M+H)^+]$.

10 Ejemplo 1-C-03

[4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-03)



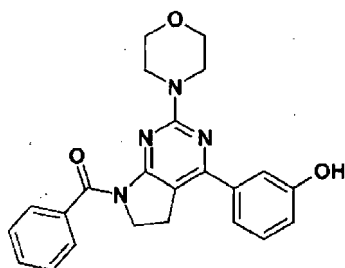
- 15 A una disolución en acetonitrilo (2 ml) de 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (36 mg), se le añadió una disolución en acetonitrilo (1 ml) de piridina (25 μl , 3 equivalentes), dimetilaminopiridina (aprox. 2 mg, cantidad catalítica) y cloruro de benzoilo (28 mg, 2 equivalentes) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 ml \times 2). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de cloruro de amonio y salmuera, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (n-hexano/acetato de etilo=2/1), para obtener el compuesto deseado como un polvo incoloro (42 mg, 90 %).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,58-7,65 (3H, m), 7,52 (1H, t, $J=1,8\text{Hz}$), 7,29-7,48 (4H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 4,26 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,50-3,60 (8H, m), 3,30 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 1,42(9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

30 Ejemplo 1-C-04

[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-04)



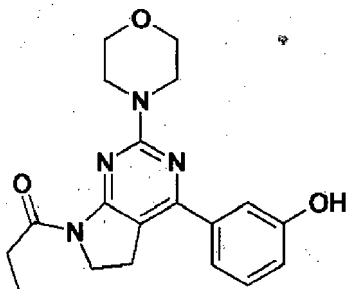
- 35 Se disolvió el compuesto C-03 (42 mg) obtenido en el ejemplo 1-C-03 en ácido trifluoroacético (1 ml). 30 minutos después, se concentraron cantidades excesivas de disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en metanol (1 ml), seguido por adición de agua (2 ml). Se neutralizó la suspensión resultante con agua con bicarbonato de sodio saturada, y se separó por filtración el precipitado resultante, y se lavó con agua, y luego con éter, para obtener un polvo incoloro (22 mg, 60 %).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,49-7,44 (6H, m), 7,33 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J=7,1, 4,3\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,40-3,34 (8H, m), 3,21 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$).

- 45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-05

1-[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]propan-1-ona (C-05)



5 De la misma manera que los ejemplos 1-C-03 y 1-C-04, usando cloruro de propionilo, se obtuvo el compuesto deseado como un polvo incoloro.

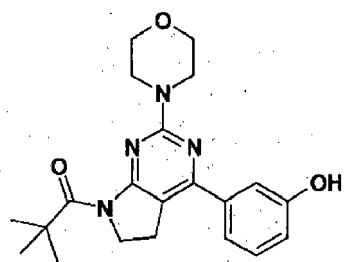
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,36 (1H, d, J=2,0Hz), 7,32 (1H, d, J=7,4Hz), 7,28 (1H, t, J=7,6Hz), 6,86 (1H, d, J=7,4Hz), 3,94 (2H, t, J=8,2Hz), 3,70 (8H, sa), 3,14 (2H, t, J=8,2Hz), 3,04 (2H, q, J=7,3Hz), 1,11 (3H, t, J=7,3Hz).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 355 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-06

15 1-[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (C-06)



20 De la misma manera que los ejemplos 1-C-03 y 1-C-04, usando cloruro de pivaloilo, se obtuvo el compuesto deseado como un polvo incoloro.

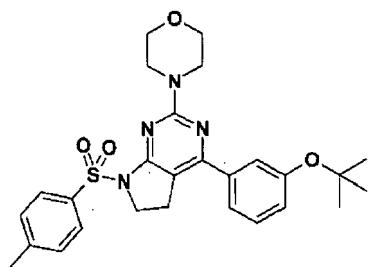
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,63 (1H, d J=7,7Hz), 7,51 (1H, t, J=2,0Hz), 7,41 (1H, d, J=7,7Hz), 7,34 (1H, t, J=7,7Hz), 7,30 (1H, d, J=0,7Hz), 7,17 (1H, d, J=7,6Hz), 7,10-7,13 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J=8,2, 2,6Hz), 4,25 (2H, t, J=8,2Hz), 3,85 (3H, s), 3,56-3,64 (8H, m), 3,30 (2H, t, J=8,2Hz), 1,42 (9H, s).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 489 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-07

30 4-(3-t-Butoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (C-07)



35 A una disolución en dimetilformamida (1 ml) de 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (11 mg), se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60 %, 1,5 mg, 1,2 equivalentes) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Con enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de tosilo (6,6 mg, 1,1 equivalentes), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (5 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (5 mlx2). Se

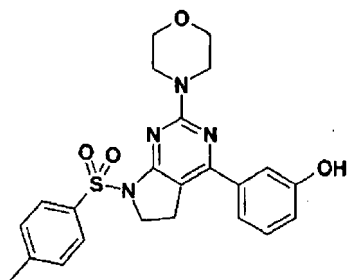
lavó la fase orgánica con disolución acuosa de cloruro de amonio y salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (n-hexano/acetato de etilo=2/1), para obtener el compuesto deseado como un polvo incoloro (11 mg, 70 %).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (2H, d, J=8,4Hz), 7,51 (1H, d, J=7,8Hz), 7,39 (1H, t, J=2,0Hz), 7,32 (1H, t, J=8,1Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 4,08 (2H, t, J=8,2Hz), 3,74-3,89 (8H, m), 3,19 (2H, t, J=8,2Hz), 2,42 (3H, s), 1,35 (9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 509 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-08

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-08)



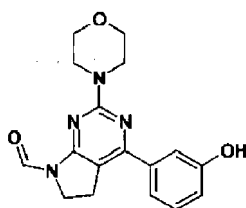
Se disolvió el compuesto C-07 (11 mg) obtenido en el ejemplo 1-C-07 en ácido trifluoroacético (1 ml). 30 minutos después, se eliminó el disolvente a presión reducida, y posteriormente se añadió agua (2 ml) al residuo. Se neutralizó la suspensión resultante con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó por filtración el precipitado resultante, y se lavó con agua, y luego con éter, para obtener un polvo incoloro (6 mg, 61 %).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (2H, d, J=8,2Hz), 7,27-7,32 (6H, m), 6,86-6,91 (1H, m), 4,08 (2H, t, J=8,2), 3,85 (4H, m), 3,75-3,79 (4H, m), 3,18 (2H, t, J=8,2Hz), 2,41 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-09

4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldehído (C-09)



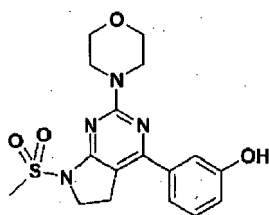
Se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) 4-(3-t-butoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldehído (5 mg) obtenido a partir del ejemplo 1-C-07 como subproducto, y se eliminó por destilación el disolvente, que posteriormente se diluyó con agua (1 ml), y se extrajo con diclorometano (3 mlx3), seguido por concentración a presión reducida, para obtener un polvo incoloro (2 mg, 47 %).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,35 (1H, s), 7,46-7,43 (2H, m), 7,34 (1H, t, J=7,5Hz), 6,94 (1H, dq, J=7,8, 1,2Hz), 4,04 (2H, t, J=8,1Hz), 3,88-3,78 (8H, m), 3,29 (2H, t, J=8,1Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 327 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-10

3-(7-Metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-10)



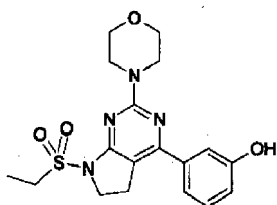
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de metanosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,00 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,82-3,96 (8H, m), 3,36 (3H, s), 3,17 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 $[(M+H)^+]$.

10 Ejemplo 1-C-11

3-(7-Etanosulfonyl-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-11)



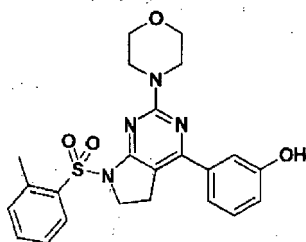
15 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de etanosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado según el mismo método.

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33 (1H, m), 7,09 (1H, m), 6,99 (2H, m), 4,24 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,82-3,95 (8H, m), 3,56 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 3,18 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 1,48 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 $[(M+H)^+]$.

25 Ejemplo 1-C-12

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tolueno-2-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-12)



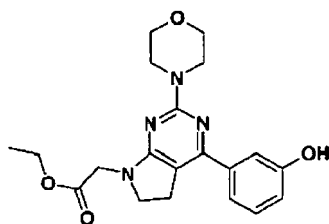
30 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de o-tolilsulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,16 (2H, dd, $J=7,8, 1,2\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,61 (1H, dt, $J=7,6, 1,5\text{Hz}$), 7,44 (1H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 7,30-7,25 (2H, m), 6,86-6,84 (1H, m), 4,21 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,66-3,56 (8H, m), 3,30 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,55 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

40 Ejemplo 1-C-13

Éster de acetato de [4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etilo (C-13)



De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto deseado.

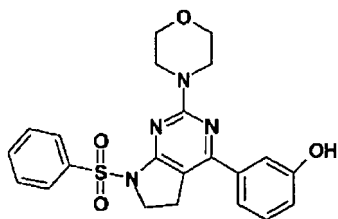
5 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,38-7,34 (2H, m), 7,26 (1H, t, $J=4,0\text{Hz}$), 6,82 (1H, dq, $J=8,0, 1,2\text{Hz}$), 4,23 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 4,18 (2H, s), 3,81-3,77 (8H, m), 3,67 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,19 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 1,29 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 385 $[(M+H)^+]$.

10

Ejemplo 1-C-14

3-(7-Bencenosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-14)



15

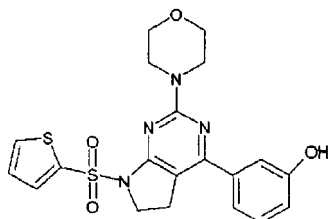
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de fenilsulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,01-8,06 (2H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 6,82-6,86 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$), 3,61-3,74 (8H, m), 3,20 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 439 $[(M+H)^+]$.

25 Ejemplo 1-C-15

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tiofeno-2-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-15)



30

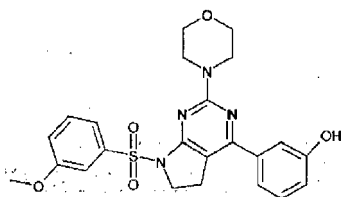
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de tiofeno-2-sulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, sa.), 8,05 (1H, dd, $J=1,37\text{Hz}$), 7,86 (1H, dd, $J=1,46\text{Hz}$), 7,21-7,32 (4H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 3,99 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$), 3,76-3,82 (4H, m), 3,67-3,71 (4H, m), 3,20 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

40 Ejemplo 1-C-16

3-[7-(3-Metoxi-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-16)



De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

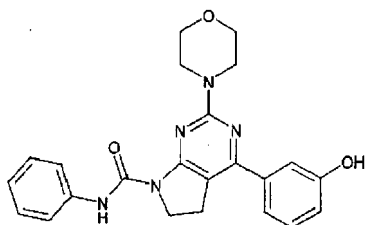
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, sa.), 7,44-7,70 (3H, m), 7,18-7,33 (4H, m), 6,70-6,91 (1H, m), 4,07 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 3,59-3,77 (8H, m), 3,19 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 469 $[(M+H)^+]$.

10

Ejemplo 1-C-17

Fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-17)



15

De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isocianato de fenilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,02 (1H, s), 9,63 (1H, s), 7,53 (2H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,40-7,45 (1H, m), 7,36 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,07 (1H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J=7,9,1,5\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,77 (8H, d, $J=3,0\text{Hz}$), 3,21 (H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

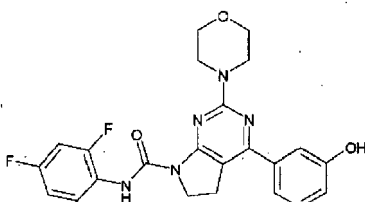
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

25

Ejemplo 1-C-18

(2,4-Difluorofenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-18)

30



De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isocianato de 2,4-difluorofenilo, se obtuvo el compuesto deseado.

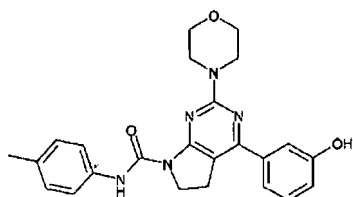
35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,91 (1H, s), 9,63 (1H, sa.), 8,18-8,30 (1H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,29 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,10 (1H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J=7,9,1,4\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J=20,9,5,0\text{Hz}$), 3,19 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 454 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-19

p-Tolilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-19)

45



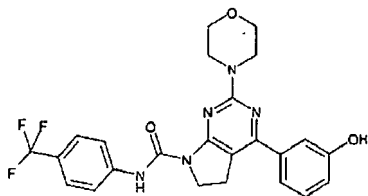
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isocianato de 4-metilfenilo, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,94 (1H, s), 9,64 (1H, sa.), 7,38-7,46 (3H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,30 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,16 (2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J=7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,76 (8H, sa.), 3,20 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,27 (3H, s).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 432 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-C-20

15 (4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-20)



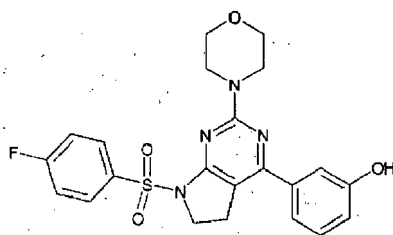
20 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isocianato de 4-trifluorometilfenilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,30 (1H, s), 9,64 (1H, sa.), 7,72 (4H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,29 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,9, 1,4\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,83 (8H, sa.), 3,20 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 486 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-C-21

30 3-[7-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-21)



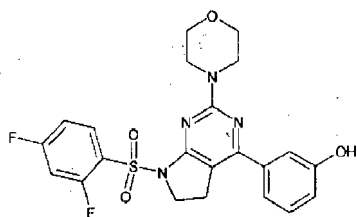
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, sa.), 8,06-8,15 (2H, m), 7,44-7,53 (2H, m), 7,21-7,30 (3H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$), 3,67 (8H, dd, $J=16,83, 4,94\text{Hz}$), 3,20 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 457 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-C-22

3-[7-(2,4-Difluoro-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-22)



De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 2,4-difluoro-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

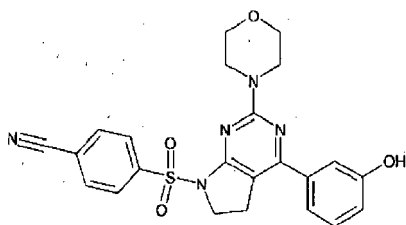
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, s), 8,15-8,25 (1H, m), 7,53-7,63 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 7,21-7,33 (3H, m), 6,81-6,89 (1H, m), 4,20 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 3,56 (8H, s), 3,27 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

10

Ejemplo 1-C-23

4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-sulfonil]-benzonitrilo (C-23)



15

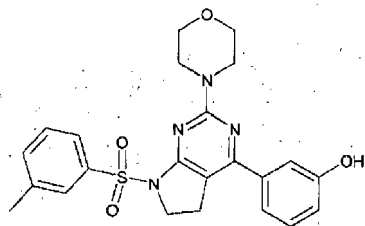
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 8,10-8,23 (4H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 3,66 (8H, d, $J=6,77\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 464 $[(M+H)^+]$.

25 Ejemplo 1-C-24

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tolueno-3-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-24)



30

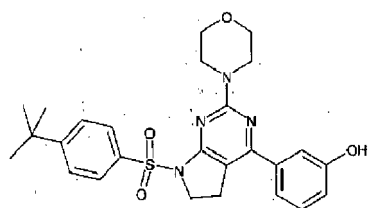
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3-metil-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, sa.), 7,87 (1H, s), 7,79-7,85 (1H, m), 7,47-7,57 (2H, m), 7,21-7,30 (3H, m), 6,81-6,87 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$), 3,68 (8H, dd, $J=16,92, 4,85\text{Hz}$), 3,19 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 2,39 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

40 Ejemplo 1-C-25

3-[7-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-25)



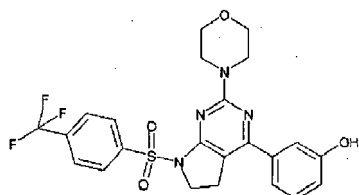
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-terc-butil-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,60\text{Hz}$), 7,64 (2H, d, $J=8,60\text{Hz}$), 7,20-7,30 (3H, m), 6,79-6,86 (1H, m), 4,06 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 3,58-3,75 (8H, m), 3,19 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 1,28 (9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 495 $[(M+H)^+]$.

10 Ejemplo 1-C-26

3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-26)



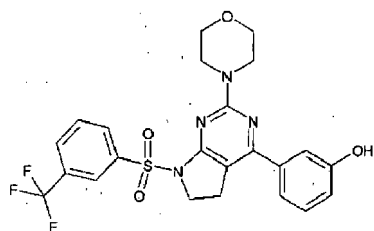
15 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-trifluorometil-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, sa.), 8,25 (2H, d, $J=8,23\text{Hz}$), 8,04 (2H, d, $J=8,42\text{Hz}$), 7,21-7,32 (3H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$), 3,66 (8H, dd, $J=17,11, 4,85\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 $[(M+H)^+]$.

25 Ejemplo 1-C-27

3-[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-27)



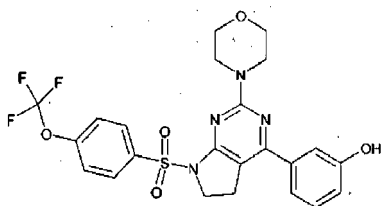
30 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, sa.), 8,31-8,37 (2H, m), 8,14 (1H, d, $J=7,68\text{Hz}$), 7,90 (1H, t, $J=7,78\text{Hz}$), 7,22-7,32 (3H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$), 3,65 (8H, d, $J=1,83\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 $[(M+H)^+]$.

40 Ejemplo 1-C-28

3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-28)



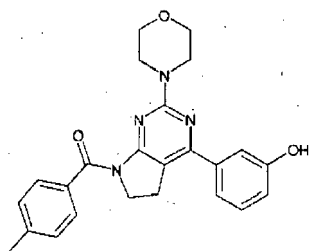
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-trifluorometoxibencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, sa.), 8,14-8,22 (2H, m), 7,64 (2H, d, $J=7,87\text{Hz}$), 7,21-7,32 (3H, m), 6,81-6,89 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J=8,05\text{Hz}$), 3,58-3,73 (8H, m), 3,22 (2H, t, $J=8,14\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 523 $[(M+H)^+]$.

10 Ejemplo 1-C-29

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-p-tolil-metanona (C-29)



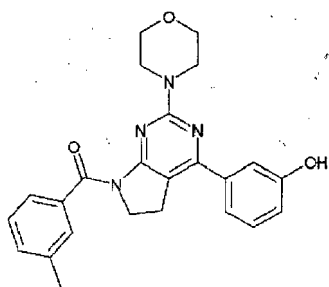
15 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-metil-benzoilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, s), 7,13-7,48 (7H, m), 6,78-6,93 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 2,97-3,53 (10H, m), 2,34 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

25 Ejemplo 1-C-30

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-m-tolil-metanona (C-30)



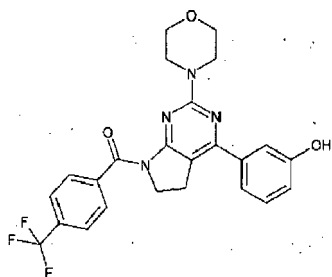
30 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3-metilbenzoilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,63 (1H, sa.), 7,15-7,42(7H, m), 6,72-6,97 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,98-3,58 (10H, m), 2,32 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

40 Ejemplo 1-C-31

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (C-31)



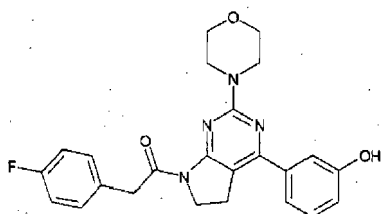
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo, se obtuvo el compuesto deseado según el mismo método.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,85 (1H, sa.), 7,82 (2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,22-7,39 (3H, m), 6,78-6,93 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,38 (8H, sa.), 3,22 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 471 [(M+H) $^+$].

10 Ejemplo 1-C-32

2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-32)



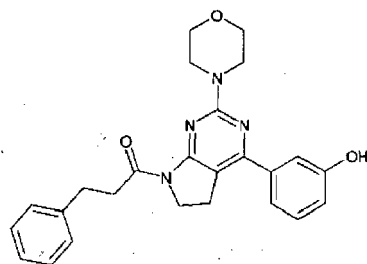
15 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de (4-fluorofenil)acetilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,80 (1H, sa.), 7,21-7,46 (5H, m), 7,13 (2H, t, $J=8,9\text{Hz}$), 6,82-6,92 (1H, m), 4,47 (2H, s), 3,96 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,68 (8H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,14 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 435 [(M+H) $^+$].

25 Ejemplo 1-C-33

1-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenil-propan-1-ona (C-33)



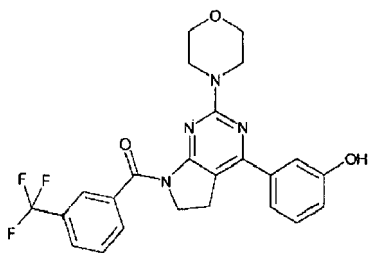
30 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3-fenilpropionilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,03-7,47 (8H, m), 6,73-6,92 (1H, m), 3,91 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,59 (8H, sa.), 3,40 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,09 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,92 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 431 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-C-34

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (C-34)



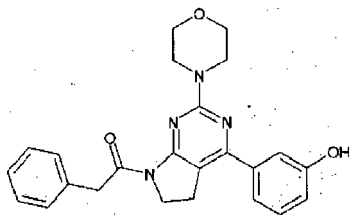
5 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,85 (1H, sa.), 7,74-7,94 (3H, m), 7,69 (1H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,24-7,31 (2H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,38 (8H, sa.), 3,22 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 471 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-35

15 1-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fenil-etanona (C-35)



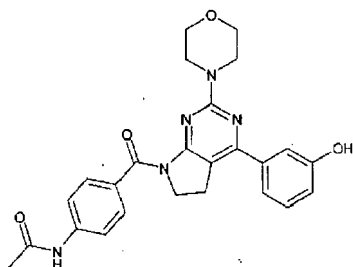
20 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de fenilacetilo, se obtuvo el compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, s), 7,19-7,42 (8H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 4,49 (2H, s), 3,98 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,67 (8H, dd, $20,5, J=5,0\text{Hz}$), 3,15 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-36

30 N-[4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-fenil]-acetamida (C-36)



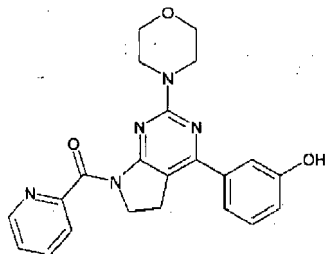
35 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-acetilamino benzoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,14 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,46 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,26 (2H, d, $J=4,9\text{Hz}$), 6,79-6,94 (1H, m), 4,05 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,41 (8H, sa.), 3,18 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,08 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 460 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-37

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-metanona (C-37)



5

De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de piridin-2-carbonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

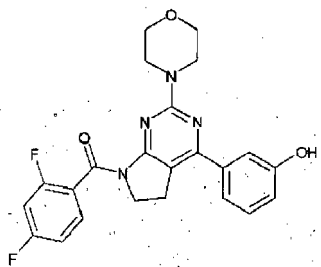
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J=5,3\text{Hz}$), 7,93 (1H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,47 (1H, dd, $J=8,2,5,4\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,24-7,33 (2H, m), 6,82-6,91 (1H, m), 4,13 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,40 (8H, sa.), 3,25 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

15

Ejemplo 1-C-38

(2,4-Difluoro-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-38)



20

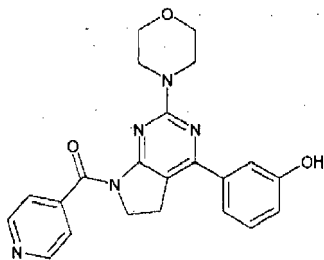
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 2,4-difluorobenzoylo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,67 (1H, sa.), 7,50-7,65 (1H, m), 7,24-7,44 (4H, m), 7,20 (1H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 6,83-6,92 (1H, m), 4,13 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,46 (8H, sa.), 3,20-3,27 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 439 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-39

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-4-il-metanona (C-39)



35

De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de piridin-4-carbonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

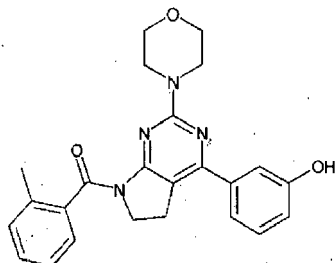
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,67 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 7,45 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,25-7,32 (2H,

m), 6,88 (1H, d, J=7,0Hz), 4,12 (2H, t, J=8,1Hz), 3,41 (8H, sa.), 3,23 (2H, t, J=8,1Hz), ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-40

5

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-o-tolil-metanona (C-40)



10 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 2-metilbenzoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

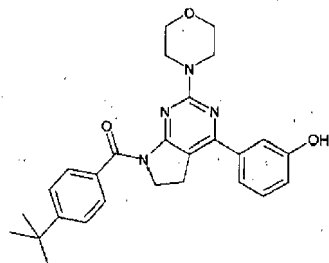
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,70 (1H, sa.), 7,12-7,41 (7H, m), 6,76-6,92 (1H, m), 4,14 (2H, t, J=8,1Hz), 3,37 (8H, d, J=3,7Hz), 3,23 (2H, t, J=8,4Hz), 2,17 (3H, s).

15

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-41

20 (4-terc-Butil-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-41)



25 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-terc-butil benzoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

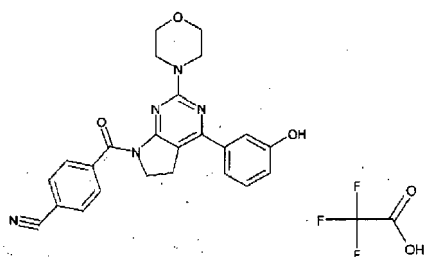
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,60 (1H, s), 7,44 (4H, s), 7,23-7,37 (3H, m), 6,79-6,91 (1H, m), 4,09 (2H, t, J=8,1Hz), 3,21 (2H, t, J=8,0Hz), 3,09-3,50 (8H, m), 1,30(9H, s).

30

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-42

35 Sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-benzonitrilo (C-42)



De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 4-cianobenzóilo, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, sa.), 7,95 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,19-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,32-3,69 (8H, m), 3,24 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$).

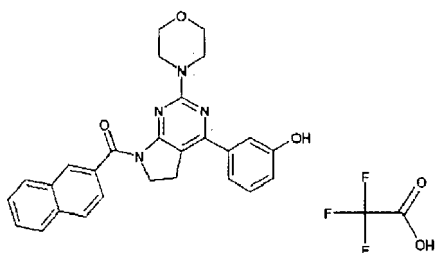
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 428 $[(M+H)^+]$.

10

Ejemplo 1-C-43

Sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il-metanona (C-43)

15



De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de naftaleno-2-carbonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,92-8,04 (3H, m), 7,53-7,65 (3H, m), 7,24-7,38 (3H, m), 6,79-6,94 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,04 (8H, sa.).

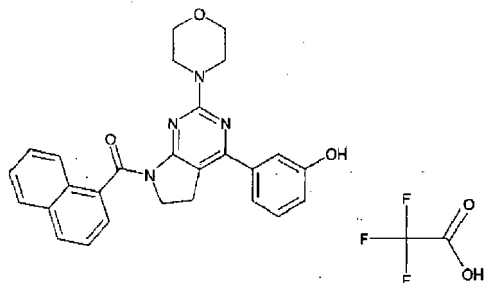
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

25

Ejemplo 1-C-44

Sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-1-il-metanona (C-44)

30



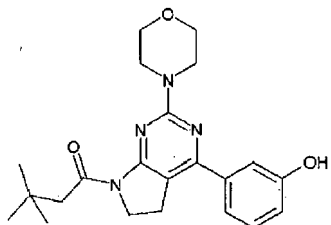
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de naftaleno-1-carbonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, sa.), 7,99 (2H, dd, $J=7,8, 4,3\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,44-7,60 (4H, m), 7,22-7,36 (3H, m), 6,81-6,92 (1H, m), 4,30 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,54 (4H, sa.), 3,28 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,11 (4H, sa.).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-45

5 1-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona (C-45)



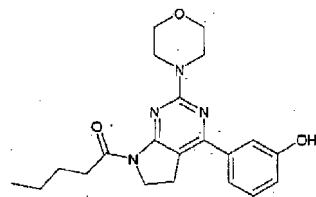
10 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de 3,3-dimetilbutirilo, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 7,23-7,40 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=7,7Hz), 3,96 (2H, t, J=8,3Hz), 3,72 (8H, dd, J=16,3,4,9Hz), 3,18 (2H, s), 3,12 (2H, t, J=8,3Hz), 1,02 (9H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 397 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-46

20 1-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-pentan-1-ona (C-46)



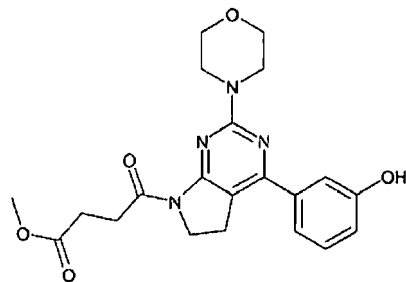
25 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de pentanoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,62 (1H, sa.), 7,23-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=7,7Hz), 3,93 (2H, t, J=8,3Hz), 3,70 (8H, d, J=7,6Hz), 3,13 (2H, t, J=8,3Hz), 3,05 (2H, t, J=15,1Hz), 1,54-1,66 (2H, m), 1,26-1,42 (2H, m), 0,90 (3H, t, J=7,4Hz).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 383 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-47

35 Éster metílico del ácido 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (C-47)



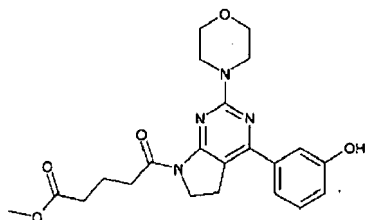
40 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando éster metílico del ácido 3-clorocarbonil-propiónico, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,62 (1H, sa.), 7,22-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=7,8Hz), 3,94 (2H, t, J=8,2Hz), 3,71 (8H, dd, J=14,7, 4,7Hz), 3,60 (3H, s), 3,28-3,32 (2H, m), 3,16 (2H, t, J=8,3Hz), 2,64 (2H, t, J=6,6Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 413 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-48

5 Éster metílico del ácido 5-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-oxo-pentanoico (C-48)



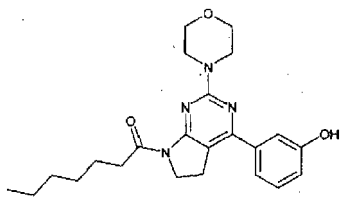
10 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando éster metílico del ácido 4-clorocarbonil-butírico, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 7,24-7,40 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=7,7Hz), 3,94 (2H, t, J=8,3Hz), 3,70 (8H, d, J=3,6Hz), 3,58 (3H, s), 3,01-3,21 (4H, m), 2,40 (2H, t, J=7,3Hz), 1,80-1,94 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 427 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-49

20 1-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-heptan-1-ona (C-49)



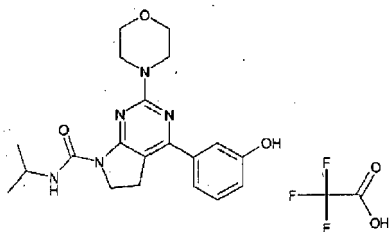
25 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de heptanoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,62 (1H, sa.), 7,17-7,42 (3H, m), 6,86 (1H, d, J=7,7Hz), 3,93 (2H, t, J=8,2Hz), 3,70 (8H, d, J=7,8Hz), 3,13 (2H, t, J=8,3Hz), 3,04 (2H, t, J=7,6Hz), 1,55-1,67 (2H, m), 1,30 (3H, t, J=13,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 411 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-50

35 Sal de ácido trifluoroacético de isopropilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-50)



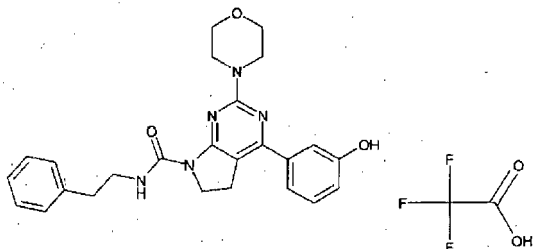
40 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isocianato de isopropilo, se obtuvo el compuesto deseado.

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,59 (1H, s), 8,69 (1H, d, J=7,0Hz), 7,23-7,44 (3H, m), 6,86 (1H, d, J=7,8Hz), 3,93 (2H, t, J=8,4Hz), 3,81-3,90 (1H, m), 3,69 (8H, d, J=7,1Hz), 3,15 (2H, t, J=8,4Hz), 1,18 (6H, d, J=6,5 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 384 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-51

- 5 Sal de ácido trifluoroacético de fenetil-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-51)



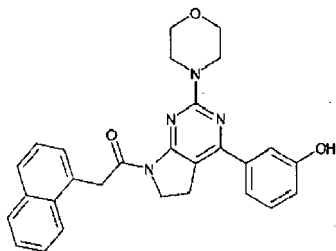
- 10 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isocianato de 2-feniletilo, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,61 (1H, sa.), 8,61 (1H, t, J=5,8Hz), 7,14-7,44 (8H, m), 6,86 (1H, d, J=7,7Hz), 3,95 (2H, t, J=8,4Hz), 3,31-3,65 (10H, m), 3,14 (2H, t, J=8,4Hz), 2,81 (2H, J=t, 6,6Hz).

- 15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 446 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-52

- 20 1-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-naftalen-1-il-etanona (C-52)



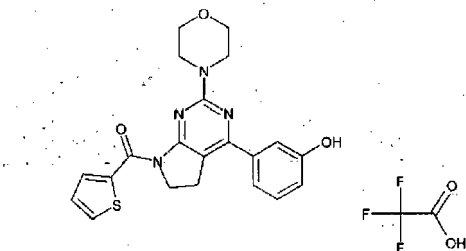
- 25 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de naftalen-1-il-acetilo, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,63 (1H, sa.), 7,90-8,03 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=7,9Hz), 7,22-7,59 (7H, m), 6,88 (1H, d, J=8,0Hz), 4,91 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=8,1Hz), 3,49 (8H, dd, J=16,8, 4,0Hz), 3,21 (2H, t, J=7,4Hz).

- 30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 467 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-53

- 35 Sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiofen-2-il-metanona (C-53)



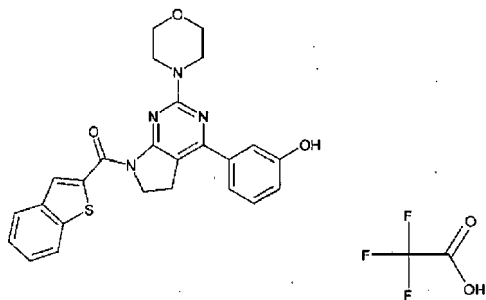
- 40 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de tiofeno-2-carbonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, sa.), 7,85 (1H, d, $J=4,9\text{Hz}$), 7,70 (1H, d, $J=4,9\text{Hz}$), 7,24-7,43 (3H, m), 7,15 (1H, dd, $J=4,9, 3,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,39-3,58 (8H, m), 3,20 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 409 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-54

10 Sal de ácido trifluoroacético de benzo[β]tiofen-2-il-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-54)



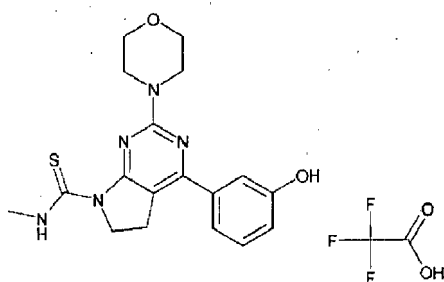
15 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de benzo[β]tiofeno-2-carbonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,63 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,98 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J=7,1\text{Hz}$), 7,41-7,53 (2H, m), 7,26-7,37 (3H, m), 6,88 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,14-3,32 (10H, m).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-55

25 Sal de ácido trifluoroacético de metilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (C-55)



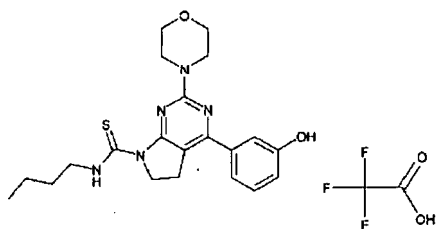
30 De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isotiocianatometano, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,88 (1H, s), 9,63 (1H, sa.), 7,23-7,45 (3H, m), 6,88 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J=3,0\text{Hz}$), 3,15-3,23 (2H, m), 3,14 (3H, d, $J=4,5\text{Hz}$).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 372 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-C-56

40 Sal de ácido trifluoroacético de butilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (C-56)



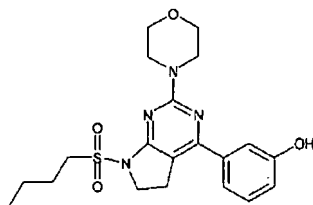
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando isotiocianatobutano, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,96 (1H, s), 7,23-7,45 (3H, m), 6,88 (1H, d, J=7,9Hz), 4,28 (2H, t, J=8,7Hz), 3,69 (8H, d, J=7,2Hz), 3,59-3,65 (2H, m), 3,17 (2H, t, J=8,3Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 1,30-1,43 (2H, m), 0,91 (3H, t, J=7,4 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 414 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-C-57

3-[7-(Butano-1-sulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-57)



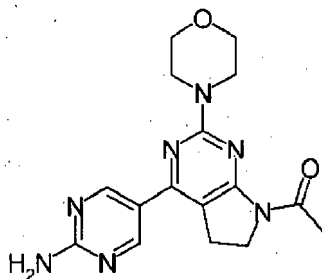
De la misma manera que los ejemplos 1-C-07 y 1-C-08, usando cloruro de butilsulfonilo, se obtuvo el compuesto deseado.

20 Ejemplo 1-D

La bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina que va a usarse en los siguientes ejemplos 1-D-01, 1-D-02, 1-D-03, 1-D-04, 1-D-07, 1-D-08, 1-D-16, 1-D-17, 1-D-18, 1-D-19, 1-D-21, 1-D-23 a 1-D-335 se preparó según el ejemplo 1-J-02 descrito posteriormente.

25 Ejemplo 1-D-01

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (D-01)



A una disolución en dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), se le añadieron piridina (45 μl, 0,556 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (2,3 mg, 0,0185 mmol), y se añadió adicionalmente anhídrido acético (52 μl, 0,556 mmol), seguido por reflujo durante 3 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, seguido por adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se hizo pasar a través de un tubo Whatman. Se concentró la fase orgánica resultante a presión reducida, para obtener 1-(4-[2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona como un producto en bruto. A esto, se le añadieron TFA (2 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas), seguido por agitación a 40 °C durante 4 horas. Tras la concentración de TFA a presión reducida, se añadió agua, seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Tras filtrar el sólido, se añadió diclorometano (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se separó el sólido por filtración, para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (29,3 mg, rendimiento

del 46 %).

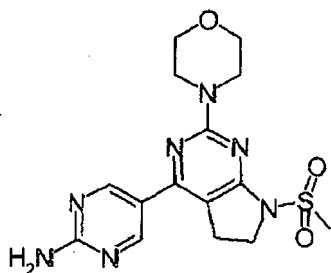
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,15 (2H, s), 3,93 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,73-3,65 (8H, m), 3,16 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 2,57 (3H, s).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 342 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-02

10 5-(7-Metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-02)



15 A una disolución en tetrahidrofurano (2 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), se le añadió hidruro de sodio al 60 % (222 mg, 5,56 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto, se le añadió cloruro de mesilo (430 μl , 5,56 mmol), seguido por reflujo durante 6 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, seguido por adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se hizo pasar a través de un Whatman. Se concentró la fase orgánica resultante a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=200/1), para obtener [5-(7-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-bis-(4-metoxibencil)-amina (80,2 mg, rendimiento del 70 %). A esto, se le añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas), seguido por agitación a 40 °C durante 3 horas. Tras la concentración de ácido trifluoroacético a presión reducida, se añadió agua, seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Se filtró el sólido, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniaco 2 M=30/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (14,9 mg, rendimiento del 31 %).

20

25

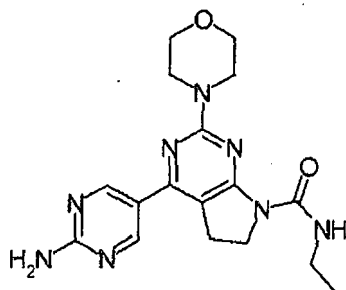
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 7,15 (2H, s), 3,98 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,74-3,65 (8H, m), 3,23 (2H t, $J=8,3\text{Hz}$).

30

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 378 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-03

35 Etilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-03).



40 A una disolución en dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), se le añadieron trietilamina (780 μl , 5,56 mmol) y isocianato de etilo (780 μl , 5,56 mmol), seguido por reflujo durante 6 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, seguido por adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se hizo pasar a través de un tubo Whatman. Se concentró la fase orgánica resultante a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol=100/1), para obtener etilamida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (110,1 mg, rendimiento del 97 %). A esto, se le añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas), seguido por agitación a 40 °C durante 3 horas. Tras la concentración de TFA a presión reducida, se añadió agua,

45

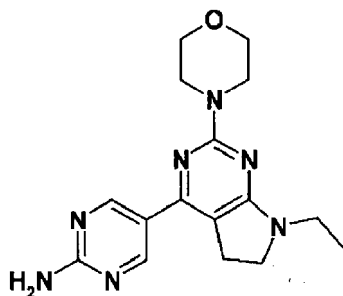
seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Se filtró el sólido, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniaco 2 M= 50/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (20,9 mg, rendimiento del 31 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,62 (1H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 3,94 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,72-3,64 (8H, m), 3,37-3,33 (3H, m), 3,17 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 1,14 (2H, t, $J=7,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 371 $[(M+H)^+]$.

10 Ejemplo 1-D-04

5-(7-Etil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-04)



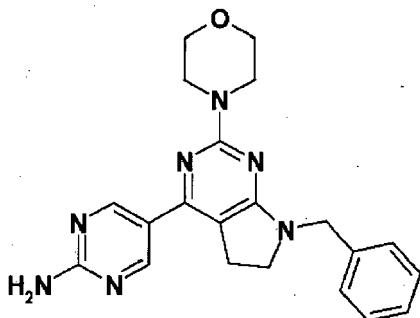
15 Se disolvió bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (54 mg) en dimetilformamida (5 ml), y se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60 %, 5 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la adición gota a gota de yoduro de etilo (9 μl), Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 10 horas, y posteriormente se diluyó con agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mlx2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, y se secaron con sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=de 20/0 a 10/1), para obtener [5-(7-etil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido incoloro (49 mg, 86 %). Se disolvió el sólido incoloro anterior en ácido trifluoroacético (2 ml), y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 gota), seguido por agitación a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se concentró el disolvente a presión reducida, y se diluyó el residuo resultante con agua (2 ml), para filtrar el precipitado resultante, seguido por lavado con agua. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de aminosílice (diclorometano), para obtener un polvo incoloro (18 mg, 64 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 5,23 (2H, s), 3,83-3,74 (8H, m), 3,59 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,45 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 3,13 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 1,18 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 328 $[(M+H)^+]$.++

35 Ejemplo 1-D-05

5-(7-Bencil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-05)



40 De la misma manera que el ejemplo 1-D-04, usando bromuro de bencilo, se obtuvo el compuesto deseado como un polvo incoloro.

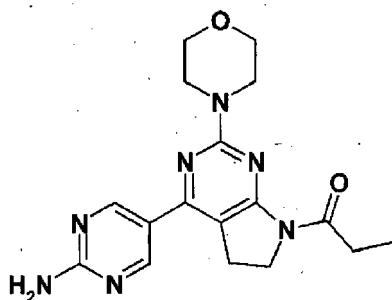
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,86 (1H, s), 7,32 (5H, m), 5,22 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,85-3,76 (8H, m), 3,50 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,12 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 $[(M+H)^+]$.

5

Ejemplo 1-D-06

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ona (D-06)



10

De la misma manera que el ejemplo 1-D-01, usando cloruro de propionilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 5,28 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,75-3,80 (8H, m), 3,16 (2H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 3,10 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 1,24 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

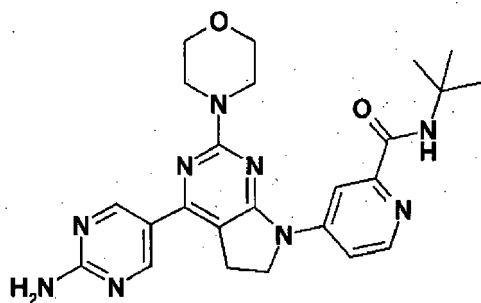
15

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 356 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-07

20

Terc-butilamida del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-carboxílico (D-07)



25

Se agitaron bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg), acetato de paladio (1,7 mg), S-Phos (6,2 mg), t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico (64 mg) y fosfato de potasio (64 mg) en dimetilformamida (1,5 ml) bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 2 días. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y posteriormente se diluyó con agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=de 5/0 a 3/1), para obtener terc-butilamida del ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-carboxílico como un sólido de color amarillo pálido (44 mg, 41 %). Se disolvió el compuesto anterior en ácido trifluoroacético (3 ml), y se sometió a reflujo durante 5 horas en presencia de N-acetilcisteína (33 mg, 3,3 equivalentes). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió agua (2 ml) al residuo resultante, seguido por neutralización con agua con bicarbonato de sodio saturada. Se filtró el precipitado resultante y se secó, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminosílice (diclorometano), para obtener un polvo incoloro (17 mg, 58 %).

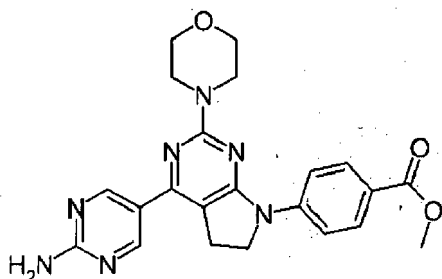
40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,47 (1H, m), 8,09-8,05 (1H, m), 7,16 (1H, s), 4,16 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,72 (8H, m), 3,25 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 1,42 (9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 476 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-D-08

- 5 Éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-08)



- 10 Se desgasificó una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg, 0,370 mmol), éster metílico del ácido 4-bromobenzoico (95 mg, 0,444 mmol), acetato de paladio (10,0 mg, 0,0444 mmol), S-Phos (36,4 mg, 0,0888 mmol) y fosfato de potasio (157 mg, 0,740 mmol) en dimetilformamida (3 ml) con irradiación de ultrasonidos, y se agitó a 100 °C durante 3 horas. A esto, se le añadió agua, y se filtró el precipitado, que se disolvió posteriormente en diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por concentración a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol= 200/1) proporcionó éster metílico del ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico como un polvo amarillo (143,5 mg, rendimiento del 57 %).

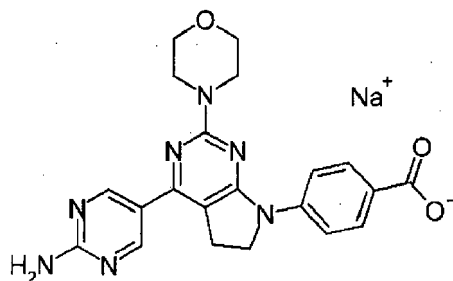
- 20 Al producto de la reacción previa (43,5 mg), se le añadieron TFA (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas), seguido por agitación a 40 °C durante 4 horas. Se llevó a cabo concentración a presión reducida, y se añadió agua, seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Tras filtrarse el sólido resultante, se añadió diclorometano, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se filtró el sólido, para obtener el compuesto deseado (17,6 mg, rendimiento del 63 %).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,99-7,98 (4H, ma), 7,08 (2H, s), 4,13 (2H, t, J=8,3Hz), 3,83 (3H, s), 3,76-3,67 (8H, m), 3,32-3,29 (2H, ma).

- 30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 434 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-D-09

- 35 Sal de sodio del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-09)



- 40 Se sometió a reflujo durante la noche una disolución en tetrahidrofurano/disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M/disolución de peróxido de hidrógeno al 30 %=4/2/1 de éster metílico del ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico obtenido en el ejemplo 1-D-08, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 6 M. Tras filtrar el precipitado, se añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas), seguido por agitación a 40 °C durante 4 horas. Se llevó a cabo concentración a presión reducida, y se añadió agua, seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Tras filtrar el sólido resultante, se añadió diclorometano/hexano= 9/1, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, para filtrar el sólido. A esto, se le añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M correspondiente a 1 equivalente de hidróxido de sodio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y posteriormente se llevó a cabo concentración a presión reducida, para obtener el compuesto

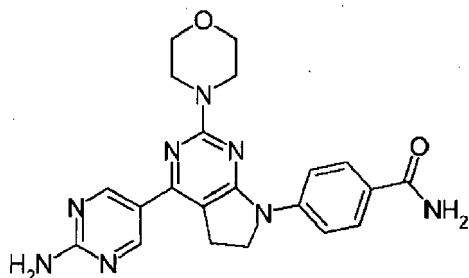
deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,85 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,03 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,75-3,65 (8H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 420 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-10

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida (D-10)



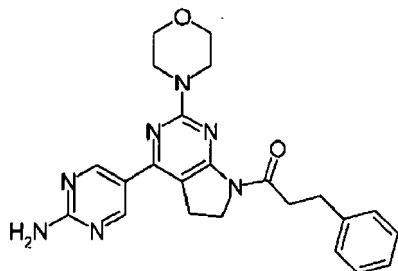
A una disolución de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (30 mg, 0,0468 mmol) obtenido en el ejemplo 1-D-09 en dimetilformamida (1 ml), se le añadieron base de Hunig (41 μl , 0,234 mmol), HOBt monohidratado (8,3 mg, 0,0468 mmol), clorhidrato de WSC (17,6 mg, 0,0702 mmol) y cloruro de amonio (5,0 mg, 0,0936 mmol), seguido por agitación a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. A esto, se le añadió agua (5 ml), y se separó el sólido por filtración. A esto, se le añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas), seguido por agitación a 40 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Tras la concentración de TFA a presión reducida, se añadió agua, seguido por neutralización con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Se filtró el sólido, y posteriormente se suspendió en diclorometano/hexano=9/1, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por filtración del sólido, para obtener el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,95-7,82 (4H, m), 7,22-7,06 (2H, m), 4,14 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,76-3,67 (8H, m), 3,31 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 419 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-11

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona (D-11)



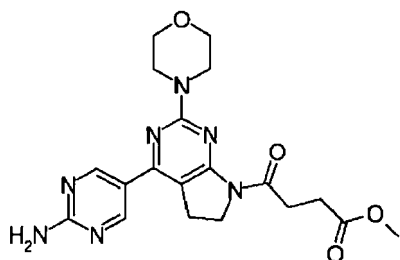
De la misma manera que el ejemplo 1-D-01, usando cloruro de 3-fenilpropanoílo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d) δ (ppm): 9,22 (2H, s), 7,30-7,15 (5H, m), 4,34 (2H, t.a), 4,02-3,91 (8H, m), 3,33 (4H, m), 3,07 (2H, t.a).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 432 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-12

Éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-12)



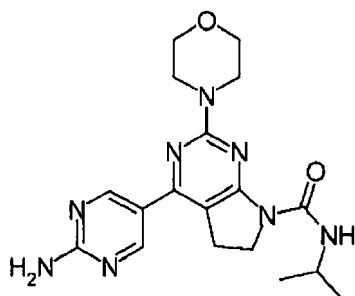
De la misma manera que el ejemplo 1-D-01, usando 4-cloro-4-oxobutilato de metilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (TFA-d) δ (ppm): 9,25 (2H, s), 4,42 (2H, m), 4,04 (8H, m), 3,81 (3H, s), 3,38-3,27 (4H, m), 2,90 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 414 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-D-13

Isopropilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-13)



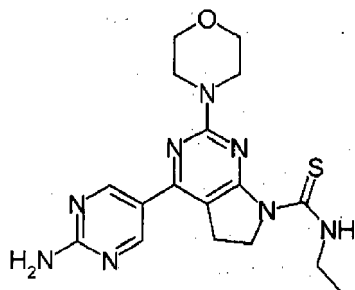
De la misma manera que el ejemplo 1-D-03, usando isocianato de isopropilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,71 (1H, d, J=7,3Hz), 5,32 (2H, s), 4,13 (2H, t, J=8,1Hz), 4,07 (1H, m), 3,79 (8H, m), 3,17 (2H, t, J=8,1Hz), 1,25 (6H, d, J=6,5Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 385 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-D-14

Etilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-tiocarboxílico (D-14)



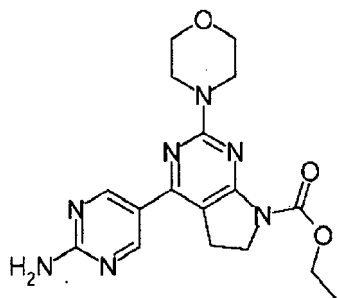
De la misma manera que el ejemplo 1-D-03, usando tioisocianato de etilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (TFA-d) δ (ppm): 9,20 (2H, s), 4,59 (2H, t.a), 4,07-3,95 (8H, m), 3,71 (2H, m), 3,29 (2H, t.a), 1,30 (2H, t, J=7,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 387 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-D-15

Éster etílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-15)



5

De la misma manera que el ejemplo 1-D-01, usando cloroformiato de etilo, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 5,28 (2H, s), 4,33 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 3,89-3,76 (8H, m), 3,18 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 1,38 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

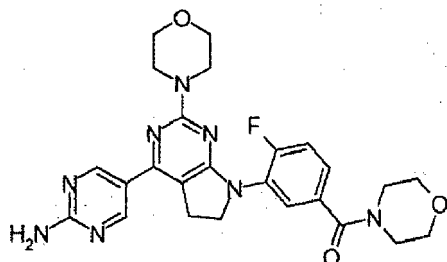
10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 372 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-D-16

15

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-16)



20

A una disolución en diclorometano (4 ml) de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (200 mg, 0,694 mmol), se le añadieron WSCI (262 mg, 1,37 mmol), morfolina (95,5 μl , 1,10 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (112 mg, 0,917 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó esto con acetato de etilo (10 ml), y se secó la fase orgánica secuencialmente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona como un sólido incoloro (274 mg).

25

Se desgasificó una disolución en dimetilformamida (2 ml) del producto en bruto de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona obtenida (56,1 mg), bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), acetato de paladio (2,9 mg, 0,013 mmol), X-Phos (12,4 mg, 0,0261 mmol) y fosfato de potasio (55,1 mg, 0,260 mmol) con irradiación de ultrasonidos, seguido por agitación a 100 °C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, seguido por dilución con diclorometano (10 ml), que se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, seguido por concentración a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), para obtener {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona como un sólido de color marrón pálido (90,0 mg, 93 %).

35

Se disolvió esto en TFA (2 ml), y se añadió N-acetilcisteína (43,3 mg, 0,265 mmol), seguido por reflujo durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=20/1), para obtener {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona como un polvo amarillo (44,0 mg, 67 %).

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,78 (2H, s), 7,70 (1H, dd, $J=7,4$, 1,8Hz), 7,48-7,18 (4H, m), 4,12 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,83-3,50 (16H, m), 3,33 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$).

45

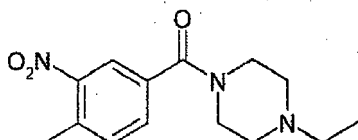
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-17

5 [5-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-17)

Etapa A

10 (4-Etil-piperazin-1-il)-(4-metil-3-nitro-fenil)-metanona

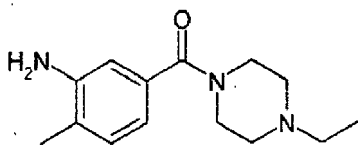


15 A ácido 4-metil-3-nitro-benzoico (730 mg, 4,03 mmol), WSCI (930 mg, 4,85 mmol), HOBT (110 mg, 0,674 mmol) y N-etilpiperazina (608 µl, 4,79 mmol), se les añadió diclorometano (8 ml), seguido por agitación durante 13 horas. Se lavó la mezcla de reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Tras filtrar el sulfato de sodio, se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener (4-etil-piperazin-1-il)-(4-metil-3-nitro-fenil)-metanona (1,06 g, 95 %).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 278 (M+H)⁺.

Etapa B

25 (4-Etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona

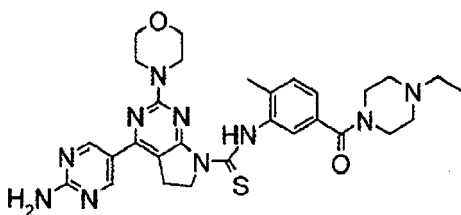


30 Se agitó (4-etil-piperazin-1-il)-(4-metil-3-nitro-fenil)-metanona (1,06 g, 3,82 mmol) obtenida en la etapa A durante 16 horas en metanol (20 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio al 10 % sobre carbono. Tras filtrarse la mezcla de reacción, se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona (1,0 g, cuant.).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 248 (M+H)⁺.

Etapa C

40 [5-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-17)



45 Se agitó una disolución en diclorometano (3 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), piridina (30 µl, 0,37 mmol) y tiofosgeno (28 µl, 0,37 mmol) durante 40 minutos. Se concentró esto y se secó a presión reducida, y posteriormente se añadió (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metilfenil)-metanona (90 mg, 0,390 mmol) obtenida en la etapa B, seguido por agitación en diclorometano (3 ml) durante 16 horas. Se lavó la mezcla de reacción con disolución acuosa de cloruro de amonio, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el agente de secado, seguido por concentración y secado. A

esto, se le añadió TFA (2 ml), seguido por agitación a 80 °C durante 4 horas. Tras eliminarse TFA a presión reducida, se añadió diclorometano, seguido por lavado con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para obtener un producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=10/1) proporcionó [5-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (42 mg, 39 %) como un polvo de color amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,5 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,30 (2H, s), 5,32 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,75-3,61 (12H, m), 3,25 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,49-2,41 (6H, m), 2,32 (3H, s), 1,10 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

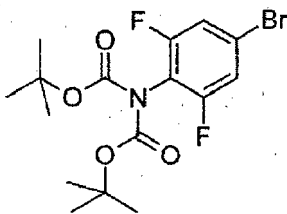
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 589 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-18

[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-18)

Etapa A

N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina



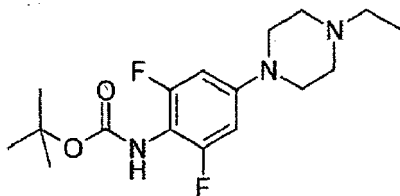
Se disolvió 4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (10 g, 48 mmol) en DMF (100 ml), y se añadieron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (23,1 g, 106 mmol) y DMAP (176 mg, 1,44 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron 200 ml de agua, y se filtró el sólido resultante, para obtener un producto en bruto como un sólido incoloro (18,3 g, 93 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7,14 (2H, ddd, $J=11,2, 3,2, 2,1\text{Hz}$), 1,43 (18H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 408,410 (M+H) $^+$.

Etapa B

N-Boc-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina



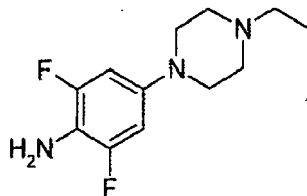
A una disolución de N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (9,0 g, 22,0 mmol) obtenida en la etapa A, acetato de paladio (49 mg, 0,218 mmol), S-Phos (181 mg, 0,441 mmol) y terc-butoxipotasio (4,45 g, 39,7 mmol) en tolueno (100 ml), se le añadió 1-etil-piperazina (4,20 ml, 33,1 mmol), seguido por agitación a 60 °C durante 14 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de agua, seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 10/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado (2,4 g, 32 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,42 (2H, dt, $J=17,4, 3,3\text{Hz}$), 5,74 (1H, s), 3,21-3,15 (4H, m), 2,60-2,54 (4H, m), 2,46 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 1,49 (9H, s), 1,12 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 342 (M+H) $^+$.

Etapa C

4-(4-Etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina



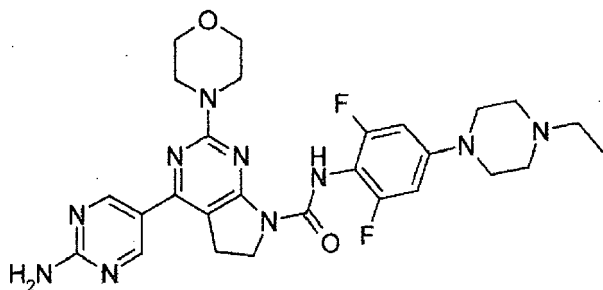
A una disolución de N-Boc-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina (2,4 g, 7,03 mmol) obtenida en la etapa B en acetato de etilo (20 ml), se añadió disolución acuosa de HCl 6 M (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto, se le añadió disolución acuosa de NaOH 5 M para ajustar el pH a 8, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 20/1), seguido por disolución adicional en una cantidad mínima de diclorometano. Se añadió n-hexano, y se eliminó un componente oleoso, para obtener el compuesto deseado como un sólido marrón (1,33 g, 78 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,44 (2H, ddd, $J=20,4, 10,7, 2,9\text{Hz}$), 3,37 (2H, s), 3,07-3,04 (4H, m), 2,61-2,55 (4H, m), 2,46 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 1,12 (3H, t, $J=7,2\text{ Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 242 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa D

[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-18)



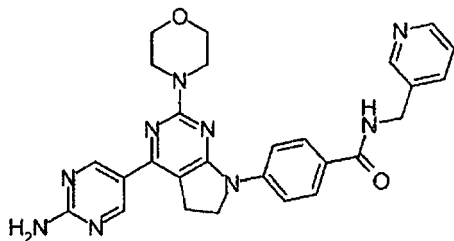
A una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (2,48 g, 4,59 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió piridina (743 μl , 9,19 mmol), seguido por enfriamiento hasta 0 $^{\circ}\text{C}$. A esto, se le añadió trifosgeno (2,73 g, 9,19 mmol), que se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se disolvió de nuevo en diclorometano (50 ml), al que se añadió gota a gota una disolución de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina (1,33 g, 5,51 mmol) obtenida en la etapa C en diclorometano (50 ml) a lo largo de 30 minutos, seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió diclorometano (100 ml), seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadieron 100 ml de diclorometano, seguido por adsorción a gel de sílice, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 10/1), para obtener [4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se disolvió esto en TFA (45 ml), y se añadió N-acetilcisteína (1,49 g, 9,15 mmol), seguido por reflujo durante 6 horas. Tras eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se añadió disolución acuosa de NaOH 5 M para ajustar el pH a 8, y se lavó el sólido resultante con bicarbonato de sodio acuoso (50 ml), agua (50 ml) y metanol (50 ml), seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 10/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (1,34 g, 52 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,15 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,22 (2H, s), 6,73 (2H, d, $J=11,7\text{Hz}$), 4,01 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,67 (8H, s), 3,26 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,22-3,16 (4H, m), 2,48-2,44 (4H, m), 2,36 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 1,03 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

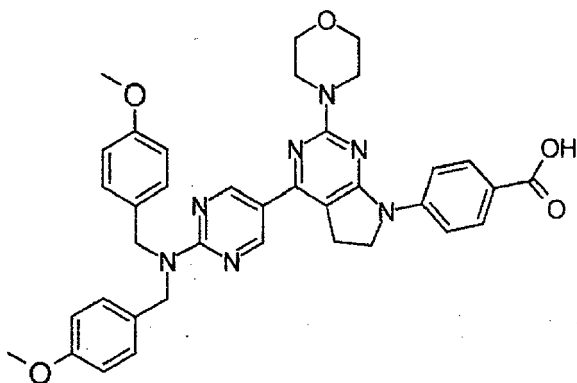
Ejemplo 1-D-19

5 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-19)



Etapa A

10 Ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico



15 Se desgasificó una disolución en dimetilformamida (15 ml) de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (700 mg, 1,30 mmol), ácido 4-bromobenzoico (313 mg, 1,56 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (29,7 mg, 0,0324 mmol), X-Phos (61,8 mg, 0,130 mmol) y fosfato de potasio (881 mg, 4,15 mmol) con irradiación de ultrasonidos, y se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron ácido clorhídrico 6 M (2 ml) y agua (15 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido precipitado, y se añadió acetato de etilo (10 ml), seguido por irradiación de onda ultrasónica. Se filtró el sólido, y se lavó con acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico como un sólido amarillo (855 mg, 100 %).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 660 (M+H)⁺.

Etapa B

30 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-19)

35 A una disolución en DMF (2 ml) de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtenido en la etapa A, se le añadieron 3-(aminometil)piridina (18,4 µl, 0,182 mmol), WSCI (34,9 mg, 0,182 mol), HOBt (12,3 mg, 0,0909 mmol) y N-etildisopropilamina (63,4 µl, 0,364 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como un sólido marrón (115 mg).

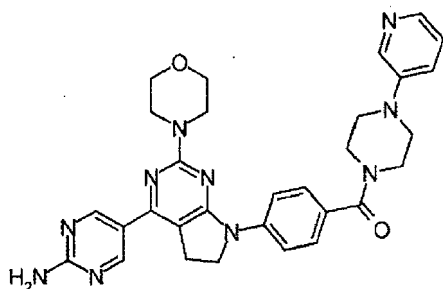
40 Se disolvió esto en TFA (2 ml), y se añadió N-acetilcisteína (32,7 mg, 0,200 mmol), seguido por reflujo durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=15/1), para obtener 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como un polvo amarillo (34,0 mg, 73 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,04 (1H, m), 8,82 (2H, s), 8,64 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=4,3Hz), 7,95 (4H, s), 7,87 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,14 (2H, sa), 4,53 (2H, d, J=4,3Hz), 4,13 (2H, t, J=8,2Hz), 3,78-3,66 (8H, m), 3,32 (2H, t, J=8,2Hz).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 510 (M+H)⁺.

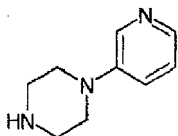
Ejemplo 1-D-20

10 {4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20)



15 Etapa A

1-Piridin-3-il-piperazina



20 Se desgasificó una disolución en tolueno (6 ml) de 3-bromopiridina (300 mg, 1,89 mmol), éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (389 mg, 2,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (43,4 mg, 0,0474 mmol), Xantphos (54,9 mg, 0,0949 mmol) y terc-butoxido de potasio (469 mg, 4,18 mmol) con irradiación de ultrasonidos, y se agitó a 80 °C durante 17 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le añadió agua (20 ml), seguido por extracción dos veces con diclorometano (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, seguido por concentración a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=30/1), para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-piridin-3-il-piperazin-1-carboxílico como un líquido amarillo (510 mg).

25 A esto, se le añadió TFA (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se adsorbió el residuo a resina SCX, y se lavó con metanol (20 ml), seguido por elución con disolución de metanol amoniaco 2 M (20 ml). Se concentró el eluyente a presión reducida, para obtener 1-piridin-3-il-piperazina como un líquido amarillo (181 mg, 58 %).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 164 (M+H)⁺.

(También es posible sintetizar este compuesto con referencia a Chem. Pharm. Bull. 49(19)1314-1320).

Etapa B

40 {4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20)

45 A una disolución en DMF (2 ml) de ácido 4-(4-{2-[bis(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19, se le añadieron 1-piridin-3-il-piperazina (29,7 mg, 0,182 mmol), WSCI (34,9 mg, 0,182 mol), HOBT (12,3 mg, 0,0909 mmol) y N-etildiisopropilamina (63,4 μl, 0,364 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de (4-{2-[bis(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido marrón (121 mg).

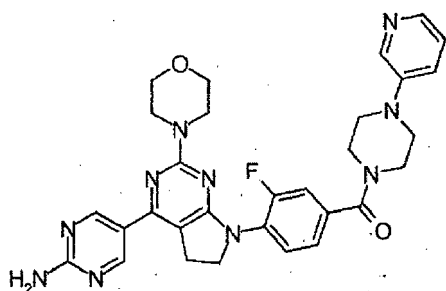
Se disolvió esto en TFA (2 ml), y se añadió N-acetilcisteína (32,7 mg, 0,200 mmol), seguido por reflujo durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=15/1), para obtener {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona como un polvo amarillo (39,7 mg, 77 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,16 (2H, s), 8,78-8,47 (2H, m), 8,27 (2H, d, J=8,9Hz), 8,23-7,94 (2H, m), 7,85 (2H, d, J=8,9Hz), 7,46 (2H, sa), 4,53-3,59 (20H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 565 (M+H)⁺.

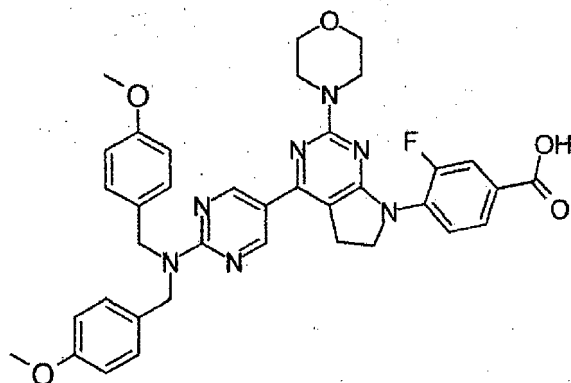
Ejemplo 1-D-21

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21)



Etapa A

Ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico



Se desgasificó una disolución en dimetilformamida (15 ml) de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (700 mg, 1,30 mmol), ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (341 mg, 1,56 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (29,7 mg, 0,0324 mmol), X-Phos (61,8 mg, 0,130 mmol) y fosfato de potasio (881 mg, 4,15 mmol) con irradiación de ultrasonidos, seguido por agitación a 100 °C durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron ácido clorhídrico 6 M (2 ml) y agua (15 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido precipitado, y se añadió acetato de etilo (15 ml), seguido por irradiación de onda ultrasónica. Se filtró el sólido, y se lavó con acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico como un sólido amarillo (679 mg, 77 %).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 678 (M+H)⁺.

Etapa B

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21)

A una disolución en DMF (2 ml) de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-

dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A, 1-piridin-3-il-piperazina (38,5 mg, 0,235 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-20, se le añadieron WSCI (45,3 mg, 0,236 mol), HOBt (16,0 mg, 0,118 mmol) y N-etildiisopropilamina (102 μ l, 0,472 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-fenil]-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido marrón (145 mg).

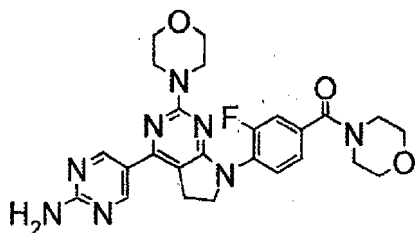
Se disolvió esto en TFA (2 ml), y se añadió N-acetilcisteína (42,4 mg, 0,260 mmol), seguido por reflujo durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=15/1), para obtener {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona como un polvo amarillo (60,2 mg, 88 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) (ppm): 8,81 (2H, s), 8,44 (1H, d, J=2,5Hz), 8,20 (1H, d, J=4,9Hz), 7,90 (1H, dd, J=8,7, 2,5Hz), 7,78 (1H, t, J=7,9Hz), 7,71 (1H, dd, J=8,7, 11,5Hz), 7,46 (1H, d, J=11,5Hz), 7,34 (1H, d, J=7,9Hz), 7,16 (2H, sa), 4,12 (2H, t, J=8,2Hz), 3,77-3,41 (16H, m), 3,31 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 583 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-22

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona (D-22)



A un ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (120 mg, 0,177 mmol) obtenido en la etapa A en 1-D-21, WSCI (68 mg, 0,35 mmol), HOBt (24 mg, 0,15 mmol) y morfolina (31 μ l, 0,35 mmol), se le añadió diclorometano (4 ml), seguido por agitación durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el agente de secado, seguido por concentración y secado. A esto, se le añadió TFA (2 ml), seguido por agitación a 80 $^{\circ}$ C durante 4 horas. Tras eliminar TFA a presión reducida, se añadió diclorometano, seguido por lavado con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para obtener un producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=10/1) proporcionó {4-[4-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona como un sólido incoloro (86 mg, 96 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,75 (1H, t, J=8,1Hz), 7,41 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,09 (2H, s), 4,13-4,06 (2H, m), 3,71-3,45 (10H, m), 3,36-3,33 (8H, m).

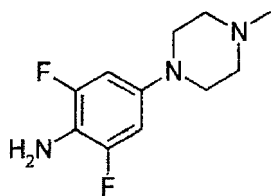
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-23

[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-23)

Etapa A

4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina



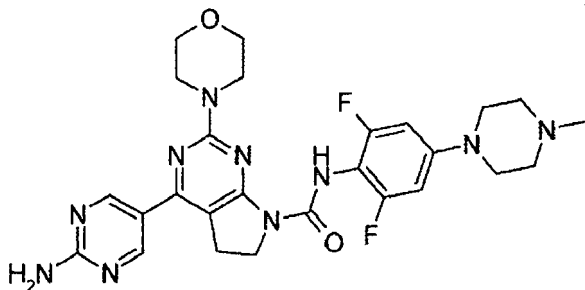
5 A una disolución de N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (5,59 g, 13,7 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-18, acetato de paladio (308 mg, 1,37 mmol), S-Phos (1,12 g, 27,4 mmol) y carbonato de cesio (8,93 g, 27,4 mmol) en tolueno (100 ml), se le añadió 1-metil-piperazina (6,08 ml, 54,8 mmol), seguido por agitación a 100 °C durante 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de acetato de etilo, que se lavó con agua (100 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 25/1), mediante lo cual se obtuvo una mezcla de N-Boc-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina y 1-Boc-4-metilpiperazina. Se disolvió esto en acetato de etilo (60 ml), y se añadió disolución acuosa de HCl 6 M (30 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A esto, se le añadió disolución acuosa de NaOH 5 M para ajustar el pH a 8, seguido por extracción con acetato de etilo (100 mlx2), y se lavó la fase orgánica con salmuera. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 20/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido marrón (2,16 g, 69 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,51-6,38 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,09-3,03 (4H, m), 2,58-2,52 (4H, m), 2,34 (3H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 228 (M+H)⁺.

Etapa B

25 [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-23)



30 A una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (2,40 g, 4,45 mmol) en diclorometano (40 ml), se le añadió piridina (719 μl, 8,89 mmol), seguido por enfriamiento hasta 0 °C. A esto, se le añadió trifosgeno (2,64 g, 8,89 mmol), y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por disolución de nuevo en diclorometano (50 ml). Se añadió gota a gota al mismo una disolución de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina (1,52 g, 6,67 mmol) obtenida en la etapa A anterior en diclorometano (40 ml) a lo largo de 15 minutos, seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió diclorometano (250 ml), seguido por adsorción a gel de sílice, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 10/1), para obtener [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se disolvió esto en TFA (40 ml), y se añadió N-acetilcisteína (1,45 g, 8,90 mmol), seguido por reflujo durante 13 horas. Tras eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se añadió disolución acuosa de NaOH 5 M para ajustar el pH a 8, y se lavó el sólido resultante con agua (50 ml) y metanol (50 ml), seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 10/1), y lavado adicional con metanol (100 ml), para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (1,46 g, 59 %).

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,15 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,23 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=11,7Hz), 4,01 (2H, t, J=8,2Hz), 3,67 (8H, s), 3,29-3,18 (6H, m), 2,46-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s).

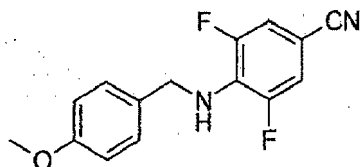
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-24

5 [4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-24)

Etapa A

10 3,5-Difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-benzonitrilo



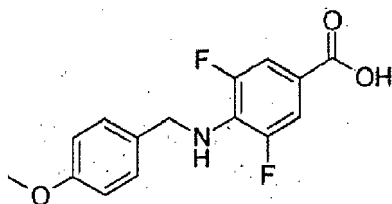
15 A una disolución en acetonitrilo (500 ml) de 3,4,5-trifluoro-benzonitrilo (15,0 g, 95,5 mmol), se le añadieron N-etildisopropilamina (33,3 ml, 191 mmol) y 4-metoxi-bencilamina (24,9 ml, 191 mmol), seguido por reflujo durante 21 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por disolución en acetato de etilo (500 ml), que se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml). Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano), para obtener el compuesto deseado (26,2 g, cuant.).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,28-7,21 (2H, m), 7,10 (2H, dd, $J=7,3$, 2,5Hz), 6,92-6,85 (2H, m), 4,55 (2H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 4,34 (1H, sa), 3,80 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Etapa B

Ácido 3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-benzoico



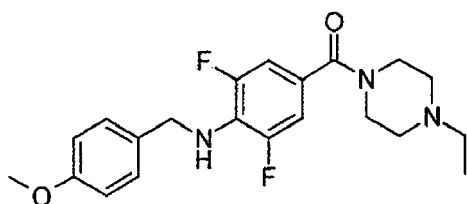
30 A 3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-benzonitrilo (26,2 g, 95,5 mmol) obtenido en la etapa A, se le añadieron metanol (300 ml) y disolución acuosa de NaOH 5 M (150 ml), seguido por calentamiento hasta reflujo durante 58 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadió diclorometano (200 ml), seguido por extracción con disolución acuosa de NaOH 1 M (200 mlx3). A la fase acuosa, se le añadió disolución acuosa de HCl 6 M para ajustar el pH a 6, seguido por extracción con acetato de etilo (300 mlx2). Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se lavó el sólido resultante con n-hexano, y se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro (25,6 g, 91 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,54 (2H, dd, $J=8,4$, 2,1Hz), 7,26 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 6,89 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 4,57 (2H, s), 3,81 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 292 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

45 Etapa C

[3,5-Difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



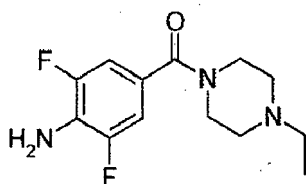
5 A una disolución de ácido 3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-benzoico (9,00 g, 30,7 mmol) obtenido en la etapa B en acetonitrilo (150 ml), se le añadieron N-etildisopropilamina (16,0 ml, 92,1 mmol), HOBt (4,15 g, 30,7 mmol) y WSCI (5,88 g, 30,7 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto, se le añadió 1-etil-piperazina (4,68 ml, 368 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 62 horas. Se añadieron N-etildisopropilamina (5,35 ml, 30,7 mmol), HOBt (2,07 g, 15,3 mmol) y WSCI (2,94 g, 15,3 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 22 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por disolución en acetato de etilo (300 ml), que se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). Posteriormente, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 25/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido marrón (11,8 g, 99 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,25 (2H, dd, $J=6,4$, 2,0Hz), 6,93 (2H, dd, $J=8,1$, 2,0Hz), 6,90-6,85 (2H, m), 4,48 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,63 (4H, s), 2,49-2,41 (6H, m), 1,10 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Etapa D

(4-Amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



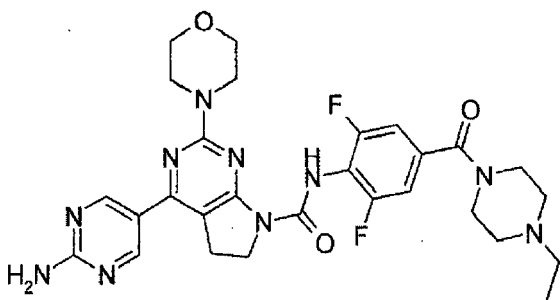
25 A una disolución de [3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (11,8 g, 30,4 mmol) obtenida en la etapa C en metanol (150 ml), se le añadió negro de paladio, seguido por agitación durante 24 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Se añadió ácido acético (15 ml), seguido por agitación adicional durante 17 horas a temperatura ambiente. Se filtró esto a través de Celite, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 10/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido marrón (7,42 g, 91 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,96 (2H, dd, $J=6,6$, 2,1Hz), 3,95 (2H, s), 3,63 (4H, sa), 2,51-2,39 (6H, m), 1,10 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa E

40 [4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-24)



5 A una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-
 amina (2,50 g, 4,63 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió piridina (749 ml, 9,27 mmol), y se añadió
 trifosgeno (2,75 g, 9,27 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se
 10 eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. A esto, se le añadió dicloroetano (100 ml), y se añadió (4-
 amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (4,99 g, 18,5 mmol) obtenida en la etapa D, seguido por
 reflujo durante 14 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 50/1 a 10/1), para obtener una
 15 mezcla de [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2,6-difluorofenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-
 pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico y (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-
 piperazin-1-il)-metanona. Se disolvió esto en TFA (40 ml), y se añadió N-acetilcisteína (1,13 g, 6,95 mmol), seguido
 por reflujo durante 14 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió disolución acuosa
 de NaOH 5 M para ajustar el pH a 8, y se añadieron 500 ml de agua, seguido por extracción con diclorometano (1
 lx3). Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna
 20 de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 40/1 a 10/1), seguido por lavado adicional con metanol (100 ml), para
 obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (1,31 g, 51 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,88 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,07 (2H, dd, J=11,2, 3,6Hz), 5,33 (2H, s), 4,23 (2H, t, J=8,4Hz), 3,84-
 3,73 (10H, ma), 3,56-3,49 (2H, ma), 3,26 (2H, t, J=8,4Hz), 2,59-2,38 (6H, m), 1,11 (3H, t, J=7,2Hz).

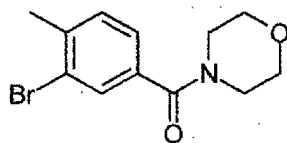
20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 595 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-25

25 {3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona
 (D-25)

Etapa A

30 (3-Bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona



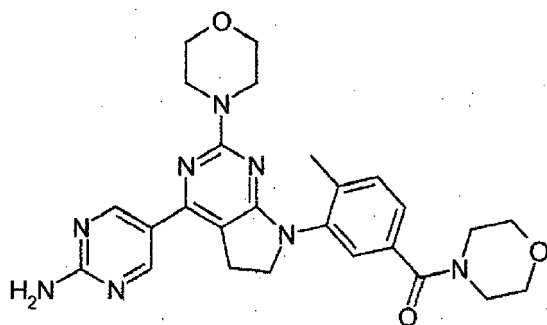
35 A una disolución en diclorometano (2 ml) de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (50 mg, 0,23 mmol), se le añadieron
 WSCI (67 mg, 0,348 mmol), morfolina (24 μl, 0,278 mmol) y N, N-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,232 mmol), seguido
 por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió disolución acuosa
 saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase
 orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión
 40 reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice
 (diclorometano/metanol=50/1), mediante lo cual se obtuvo (3-bromo-4-metilfenil)-morfolin-4-il-metanona como un
 sólido de color marrón amarillento (68 mg, 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,59 (1H, d, J=1,5Hz), 7,26 (1H, s), 7,25 (1H, d, J=1,5Hz), 3,69 (8H, s), 2,42 (3H, s).

45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 284,286 (M)⁺.

Etapa B

50 {3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona
 (D-25)



Se desgasificó una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg, 0,093 mmol), (3-bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (68 mg, 0,232 mmol) obtenida en la etapa A, Pd₂dba₃ (8,5 mg, 0,0093 mmol), S-Phos (7,6 mg, 0,0186 mmol) y fosfato de potasio (39 mg, 0,186 mmol) en dimetilformamida (1 ml) con irradiación de ultrasonidos, seguido por agitación a 100 °C durante 4 horas. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), mediante lo cual se obtuvo [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona como un sólido marrón (70 mg, 100 %).

Se disolvió esto en TFA (2 ml), seguido por reflujo durante 4 horas en presencia de N-acetilcisteína (30 mg, 0,184 mmol). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de aminosílice (diclorometano/acetona=5/1 a 2/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un polvo de color marrón amarillento (20 mg, 43 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,33 (2H, d, J=8,2Hz), 7,27 (1H, d, J=0,7Hz), 7,25 (2H, dd, J=7,7, 1,5Hz), 5,39 (2H, s), 3,98 (2H, t, J=8,2Hz), 3,68 (16H, sa), 3,32 (2H, t, J=8,2Hz), 2,29 (3H, s).

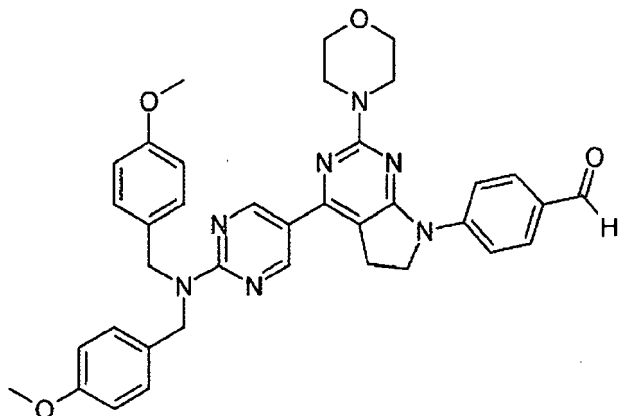
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-26

5-{7-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}amina (D-26)

Etapa A

4-(4-{2-[bis-(4-Metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzaldehído



Se desgasificó una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (300 mg, 0,556 mmol), 2-(4-bromofenil)-[1,3]dioxolano (178 mg, 0,778 mmol), Pd₂dba₃ (13 mg, 0,014 mmol), X-Phos (27 mg, 0,056 mmol) y fosfato de potasio (236 mg, 1,112 mmol) en dimetilformamida (5 ml) con irradiación de ultrasonidos seguido por agitación a 100 °C durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de {5-[7-

(4-[1,3]dioxolano-2-il-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-bis-(4-metoxibencil)-amina como un sólido marrón (367 mg, 96 %).

Se disolvió esto en THF (6 ml), y se añadió ácido clorhídrico 1 M (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=30/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un polvo de color marrón oscuro (345 mg, 96 % 2 etapas).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (1H, s), 8,99 (2H, s), 8,06 (2H, d, J=8,8Hz), 7,91 (2H, d, J =8,8Hz), 7,21 (4H, d, J=8,3Hz), 6,89 (4H, d, J=8,3Hz), 4,79 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,34 (4H, s).

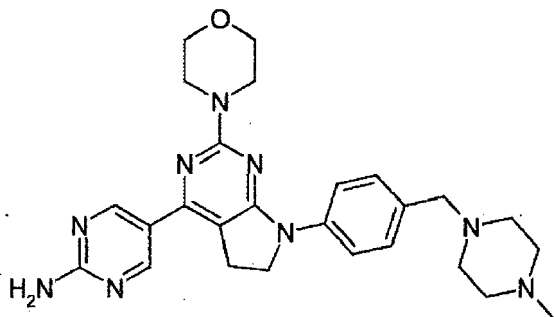
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 644 (M+H)⁺.

El compuesto deseado en la etapa A también puede sintetizarse mediante el siguiente método.

Se desgasificó una disolución de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg, 0,093 mmol), 4-bromo-benzaldehído (22 mg, 0,121 mmol), Pd₂dba₃ (8,5 mg, 0,0093 mmol), SPhos (7,6 mg, 0,0186 mmol) y fosfato de potasio (39 mg, 0,186 mmol) en dimetilformamida (1 ml) con irradiación de ultrasonidos, seguido por agitación a 100 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, y se lavó el residuo resultante con éter, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un polvo de color marrón oscuro (29 mg, 49 %).

Etapa B

5-{7-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}amina (D-26)



A una disolución de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-benzaldehído (76 mg, 0,118 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadieron 1-metilpiperazina (40 μl, 0,354 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 472 mmol) y ácido acético (12,6 ml, 0,236 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniaco 2 M=de 100/1 a 30/1), mediante lo cual se obtuvo bis-(4-metoxibencil)-(5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-amina como un polvo marrón (44 mg, 51 %).

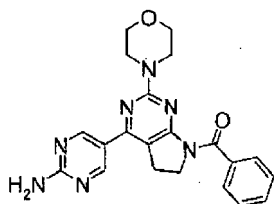
Se disolvió esto en TFA (1 ml), seguido por reflujo durante 4 horas en presencia de N-acetilcisteína (20 mg, 120 mmol). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniaco 2 M=de 100/1 a 10/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un polvo de color marrón amarillento (26 mg, 90 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,82 (2H, d, J=8,3Hz), 7,33 (2H, d, J=8,3Hz), 7,08 (2H, s), 4,08 (2H, t, J=7,3Hz), 3,70 (4H, s), 3,56 (2H, s), 3,34 (10H, sa), 3,00 (4H, s), 2,63 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-27

[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-metanona (D-27)



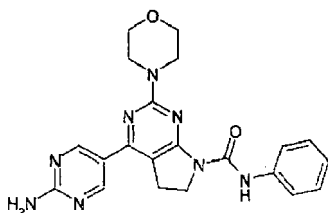
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y cloruro de benzoílo (32 ml) en lugar de anhídrido acético, de la misma manera que el ejemplo 1-D-01, se obtuvo un producto en bruto de (4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-27) como un sólido amarillo (3,8 mg, 20 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,79 (2H, s), 7,49-7,39 (5H, m), 7,15 (2H, s), 4,11 (2H, t, J=8,1Hz), 3,42-3,27 (8H m), 3,24 (2H, t, J=8,1Hz).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-28

20 Fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-28)



25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e isocianato de fenilo (30 μl) en lugar de isocianato de etilo, de la misma manera que el ejemplo 1-D-03, se obtuvo un producto en bruto de fenilamida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1', para obtener el compuesto deseado (D-28) como un sólido amarillo (4,2 mg, 25 %).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,85 (2H, s), 7,53 (2H, d, J=7,8Hz), 7,36 (2H, t, J=8,1Hz), 7,19 (2H, s), 7,07 (1H, t, J=7,6Hz), 4,05 (2H, t, J=8,5Hz), 3,79-3,73 (8H, m), 3,23 (2H, t, J=8,5Hz).

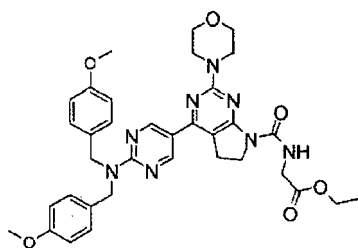
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-29

35 Éster etílico del ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-29)

Etapa A

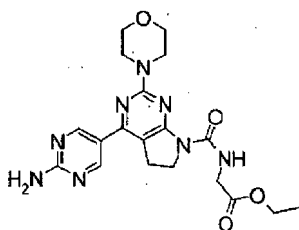
40 Éster etílico del ácido [(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-acético



A una disolución en dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg), se le añadieron trietilamina (260 μ l) y éster etílico del ácido isocianato-acético (208 μ l), seguido por reflujo durante 3 horas. Tras enfriarse esto hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se hizo pasar a través de un tubo Whatman. Se concentró la fase orgánica resultante a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=) cromatografía en columna (diclorometano/metanol=de 1/0 a 100/1), para obtener un producto en bruto del compuesto deseado (127 mg, cuant.).

10 Etapa B

Éster etílico del ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3 d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-29)



Usando éster etílico del ácido [(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-acético (30 mg) obtenido en la etapa A, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-29) como un sólido amarillo (8,5 mg, rendimiento del 31 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,98 (1H, t, J=5,4Hz), 8,82 (2H, s), 7,15 (2H, s), 4,15 (2H, q, J=7,3Hz), 4,11 (2H, d, J=3,9Hz), 3,95 (2H, t, J=8,5Hz), 3,71 (8H, dd, J=16,6, 4,9Hz), 3,20 (2H, t, J=8,5Hz), 1,21 (3H, t, J=7,3Hz).

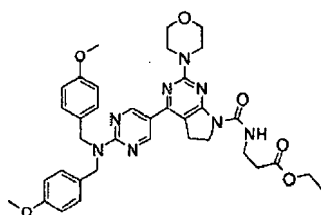
25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 429 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-30

Éster etílico del ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-propionico (D-30)

Etapa A

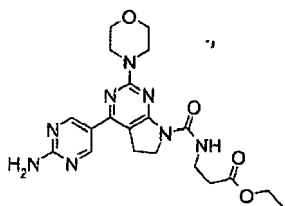
Éster etílico del ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-propionico



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y éster etílico del ácido 3-isocianato-propionico (244 μ l) en lugar de éster etílico del ácido isocianato-acético, de la misma manera que el ejemplo 1-D-29 en la etapa A, se obtuvo un producto en bruto del compuesto deseado (114 mg, cuant.).

Etapa B

Éster etílico del ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-propionico (D-30)



Usando éster etílico del ácido 3-[(4-{2-[bis(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-propiónico (30 mg) obtenido en la etapa A, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, se obtuvo el compuesto deseado (D-30) como un sólido amarillo (3,7 mg, 19 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,80 (2H, s), 7,15 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,70 (8H, s), 3,51 (2H, q, $J=6,1\text{Hz}$), 3,17 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 2,56 (2H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 1,17 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

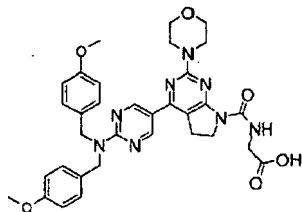
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 443 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-31

Carbamoilmetilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-31)

Etapa A

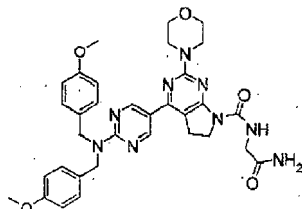
Ácido [(4-{2-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-acético



A una disolución en THF (3 ml) de éster etílico del ácido [(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-[2,5']bipirimidinil-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-acético (97 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-29, se le añadió disolución acuosa de NaOH 5 M (1,5 ml), seguido por reflujo durante 1 hora. Se filtró el sólido resultante, para obtener un producto en bruto del compuesto deseado (51 mg, 54 %).

Etapa B

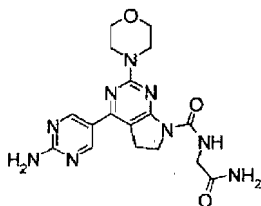
Carbamoilmetil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido [(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-acético (30 mg) obtenido en la etapa A, se le añadieron cloruro de amonio (5,0 mg), N-etildisopropilamina (41 μl), HOBT (6,3 mg) y WSCI (13,4 mg), seguido por agitación a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. A esto, se le añadió agua, y se filtró el sólido resultante, para obtener un producto en bruto del compuesto deseado (27 mg, 91 %).

Etapa C

Carbamoilmetilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-31)



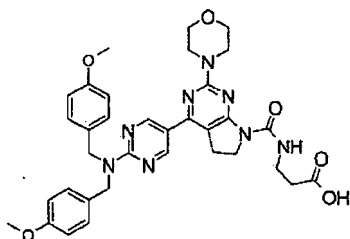
5 Usando carbamoilmetil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (27 mg) obtenido en la etapa B, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-31) como un polvo amarillo (13,8 mg, rendimiento del 81 %).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1H, t, J=4,4Hz), 8,81 (2H, s), 7,54 (1H, sa), 7,23 (1H, sa), 7,13 (2H, s), 3,94 (2H, t, J=8,5Hz), 3,90 (2H, d, J=4,4Hz), 3,81 (4H, t, J=4,4Hz), 3,67 (4H, t, J=4,4Hz), 3,18 (2H, t, J=8,5 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-32

15 (2-Carbamoiletíl)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-32)



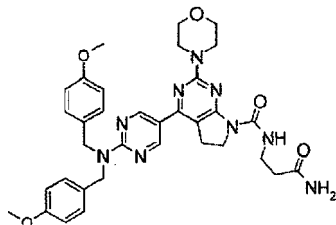
20 Etapa A

25 Ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-propiónico

A una disolución en THF (3 ml) de éster etílico del ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-propiónico (84 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-30, se le añadió disolución acuosa de NaOH 5 M (1,5 ml), seguido por reflujo durante 1 hora. Se filtró el sólido resultante, para obtener un producto en bruto del compuesto deseado (78,2 mg, 97 %).

Etapa B

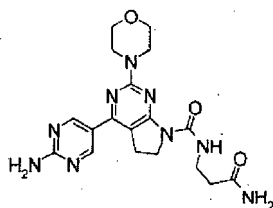
35 (2-Carbamoil-etil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico



40 A una disolución en DMF (1 ml) de ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-propiónico (40 mg) obtenido en la etapa A, se le añadieron cloruro de amonio (6,5 mg), N-etildiisopropilamina (53 μl), HOBt (8,3 mg) y WSCI (17,6 mg), seguido por agitación a 80 °C durante 3 horas. A esto, se le añadió agua, y se filtró el sólido resultante, para obtener un producto en bruto del compuesto deseado (33,5 mg, 84 %).

Etapa C

(2-Carbamoiletíl)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-32)



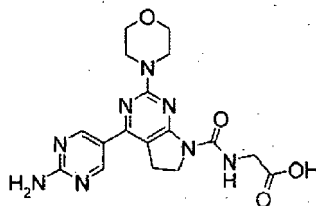
5 Usando (2-carbamoyl-ethyl)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (33,5 mg) obtenido en la etapa B, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-32) como un polvo amarillo (17,5 mg, rendimiento del 83 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,80 (2H, s), 8,75 (1H, t, J=5,6Hz), 7,34 (1H, sa), 7,13 (2H, s), 6,83 (1H, sa), 3,93 (2H, t, J=8,5Hz), 3,69 (8H, sa), 3,48-3,43 (2H, m), 3,16 (2H, t, J=8,5Hz), 2,33-2,31 (2H, m).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-33

20 Ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-33)



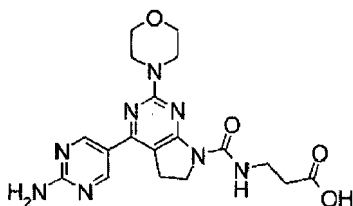
25 Usando ácido {[4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (20 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-31, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, se obtuvo el compuesto deseado (D-33) como un sólido amarillo (10,8 mg, rendimiento del 86 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,02 (1H, s), 8,81 (2H, s), 7,14 (2H, s), 3,97-3,91 (4H, m), 3,80-3,75 (4H, m), 3,69-3,65 (4H, m), 3,18 (2H, t, J=8,3Hz).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-34

35 Ácido 3-[[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-propiónico (D-34)



40 Usando ácido 3-[[4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-propiónico (38 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-32, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-34) como un sólido amarillo (12,5 mg, rendimiento del 52 %).

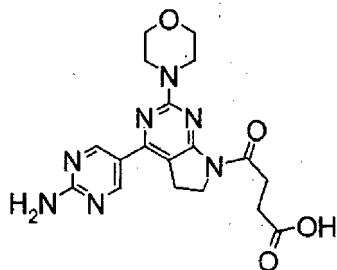
45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,80 (2H, s), 7,13 (2H, s), 3,93 (2H, t, J=8,5Hz), 3,68 (8H, sa), 3,44-3,46 (2H, m), 3,15 (2H, t,

J=8,5Hz), 2,45 (2H, t, J=5,9Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 415 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 1-D-35

Ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-35)



10 Se agitó una disolución en dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol) y anhídrido succínico (36 mg, 0,37 mmol) a 80 °C durante 15 horas. Se eliminó el diclorometano a presión reducida, y se añadió metanol al residuo, seguido por filtración de la mezcla suspendida, mediante lo cual se obtuvieron 100 mg de un producto en bruto de ácido 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico como un sólido incoloro.

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 640 (M+H)⁺.

20 El producto en bruto de ácido 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico obtenido (40 mg) se disolvió en TFA (2 ml), seguido por reflujo durante 4,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por lavado con diclorometano. Se neutralizó la fase acuosa con disolución acuosa de HCl 1 M, y se filtró el precipitado resultante, seguido por lavado con agua, para obtener ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico como un polvo incoloro (16 mg, 67 %).

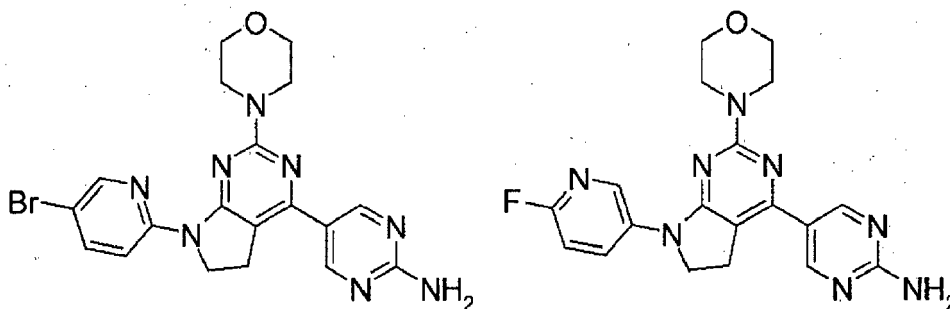
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,05 (2H, s), 4,12 (2H, t, J=8,2Hz), 3,93-3,73 (8H, m), 3,36 (2H, t, =6,4Hz), 2,72-2,67 (2H, m), 3,20 (2H, t, J=8,2Hz), 2,72-2,64 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplos 1-D-36 y 1-D-37

35 5-[7-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-36)

5-[7-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-37)



40 A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y 2-fluoro-5-bromopiridina (30 μl), de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-25, se obtuvieron los productos en bruto de {5-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina y {5-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego para cada uno de los productos se eliminaron los grupos PMB

según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-36) como un polvo incoloro (5 mg, 32 %) y como un polvo incoloro (D-37: 7 mg, 63 %).

D-36:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,57 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,46 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 8,02 (1H, dd, $J=8,7, 2,5\text{Hz}$), 4,20 (3H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,72 (8H, m), 3,26 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 455,457 (M+H) $^+$.

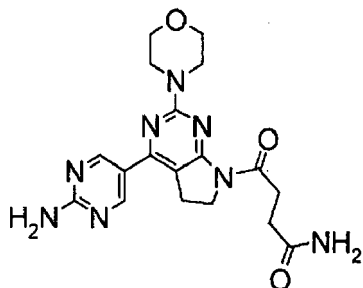
D-37:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 8,62 (1H, s), 8,49 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,24 (1H, m), 7,12 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,70 (8H, s), 3,37 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 395 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-38

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida (D-38)



Usando ácido 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (50 mg, 0,078 mmol) obtenido en el ejemplo 1-D-35 y cloruro de amonio (0,23 mmol) en lugar de morfolina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-22, se obtuvo un producto en bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida como un sólido incoloro.

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 639 (M+H) $^+$.

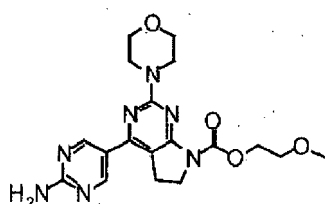
El producto en bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida obtenido se desprotegió según el método de reacción de desprotección anterior 2, es decir, se disolvió en TFA (2 ml), seguido por reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=10/1), para obtener 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida (3 mg, 10 %) como un polvo incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CF_3COOD) δ : 9,28 (2H, sa), 4,50-4,41 (2H, m), 4,19-3,89 (10H, m), 3,55-3,34 (2H, m), 3,11-2,76 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 399 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-39

Éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-39)



De la misma manera que el ejemplo 1-D-01, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-

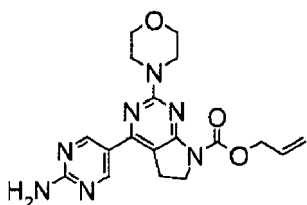
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) y cloroformiato de 2-metoxi-etilo (0,021 ml) en lugar de anhídrido acético, se obtuvo un producto en bruto oleoso incoloro (60 mg) de éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. El producto en bruto oleoso incoloro obtenido (60 mg) de éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico se sometió a reacción de desprotección según el método de reacción de desprotección anterior 2, para obtener éster 2-metoxi-etílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido incoloro (21 mg, 72 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,89 (2H, s), 5,34 (2H, sa), 4,42 (2H, t, $J=4,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,91-3,74 (8H, m), 3,70 (2H, t, $J=4,5\text{ Hz}$), 3,40 (3H, s), 3,19 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-40

Éster alílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-40)



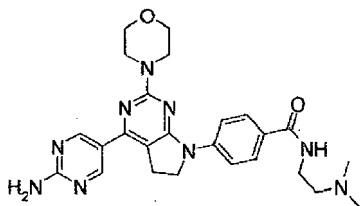
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (41,4 mg, 0,0769 mmol) y cloroformiato de alilo (17 μl , 0,160 mmol) en lugar de anhídrido acético, de la misma manera que el ejemplo 1-D-01, se obtuvo un producto en bruto de éster alílico del ácido 4-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y se llevó a cabo adicionalmente la desprotección según el método de reacción de desprotección anterior 1, para obtener el compuesto deseado (D-40) como un polvo incoloro (27,0 mg, 92 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 6,01 (2H, ddt, $J=17,3, 10,4, 5,6\text{Hz}$), 5,42 (2H, ddt, $J=17,3, 1,5, 1,5\text{Hz}$), 5,29 (2H, ddt, $J=10,4, 1,5, 1,3\text{Hz}$), 4,78 (2H, ddd, $J=5,6, 1,5, 1,3\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 3,89-3,73 (8H, m), 3,19 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-41

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida (D-41)



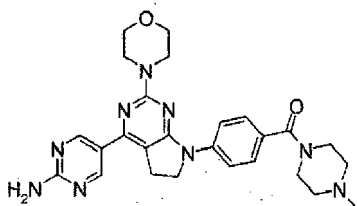
Usando ácido 4-(4-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (53,4 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N,N-dimetiletildiamina (18 μl) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo 4-(4-[2-bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-41) como un sólido incoloro (21,7 mg, 55 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,25 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 7,95-7,86 (4H, m), 7,07 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,77-3,75 (8H, m), 3,38-3,25 (4H, m), 2,40 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 2,18 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-42

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-42)



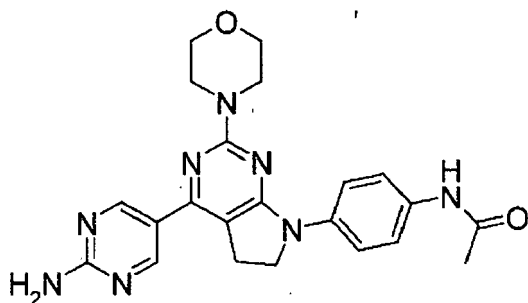
5 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (53,4 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y 1-metil-piperazina (18 μ l) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 del ejemplo, para obtener el compuesto deseado (D-42) como un sólido incoloro (9,0 mg, 22 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 8,80 (2H, s), 7,89 (2H, d, J=8,8Hz), 7,42 (2H, d, J=8,8Hz), 7,04 (2H, s), 4,10 (2H, t, J=8,3Hz), 3,74-3,65 (8H, m), 3,55-3,45 (4H, ma), 3,45-3,42 (2H, m), 2,34-2,27 (4H, ma), 2,18 (3H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-43

20 N-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-43)



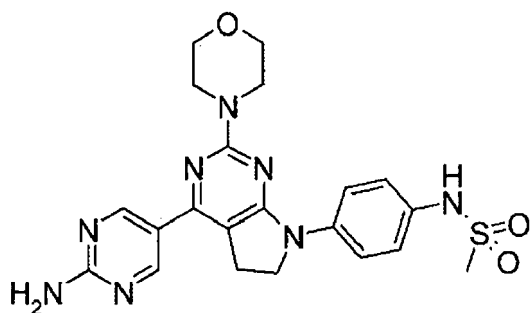
25 A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y éster terc-butílico del ácido acetil-(4-bromo-fenil)-carbámico (preparado a partir de N-(4-bromo-fenil)-acetamida y carbonato de di-t butilo en acetonitrilo en presencia de DMAP, 94 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido acetil-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-carbámico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-43) como un polvo de color amarillo pálido (7 mg, 17 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (1H, s), 8,80 (2H, s), 7,74 (2H, J=9,2Hz), 7,58 (2H, J=9,2Hz), 7,06 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,69 (8H, sa), 3,27 (2H, t, J=7,6Hz), 2,03 (3H, s).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-44

40 N-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (D-44)



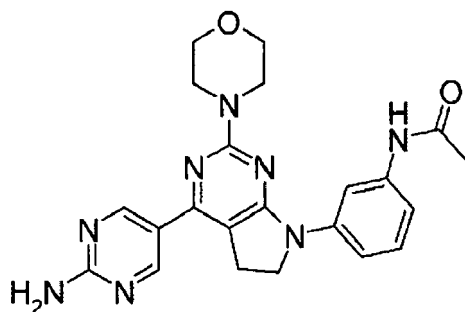
5 A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y éster terc-butílico del ácido mesil-(4-bromo-fenil)-carbámico (preparado a partir de N-(4-bromo-fenil)-metanosulfonamida y carbonato de di-t-butilo en acetonitrilo en presencia de DMAP, 105 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido mesil-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-carbámico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-44) como un polvo de color amarillo pálido (12 mg, 10 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,56 (1H, s), 8,81 (2H, s), 7,82 (2H, d, J=8,9Hz), 7,24 (2H, d, J=8,9Hz), 7,08 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=8,5Hz), 3,70 (8H, sa), 3,29 (2H, t, J=8,5Hz), 2,95 (3H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 469 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-45

N-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-45)



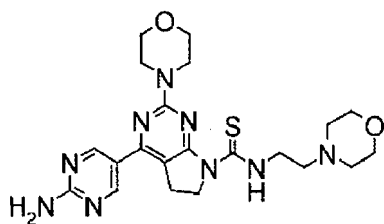
20 A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y éster terc-butílico del ácido acetil-(3-bromo-fenil)-carbámico (preparado a partir de N-(3-bromo-fenil)-acetamida y carbonato de di-t butilo en acetonitrilo en presencia de DMAP, 94 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido acetil-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-carbámico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1, para obtener el compuesto deseado (D-45) como un polvo de color amarillo pálido (5 mg, 8 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,92 (1H, s), 8,81 (2H, s), 8,30 (1H, s), 7,48 (1H, d, J=8,1Hz), 7,28 (1H, t, J=8,1Hz), 7,12 (1H, s), 7,09 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=8,3Hz), 3,75-3,63 (8H, m), 3,26 (2H, t, J=8,3Hz), 2,05 (3H, s).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 433 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-46

(2-Morfolin-4-iletíl)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbótico (D-46)



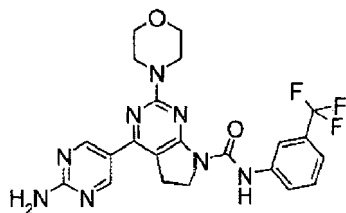
De la misma manera que el ejemplo 1-D-03, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) y tioisocianato de (2-morfolin-4-il-etilo) (0,38 ml) en lugar de isocianato de etilo, se obtuvo un producto en bruto de ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico. Usando un producto en bruto (18 mg) de este ácido 4-(2-bis-(4-metoxibencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, se llevó a cabo la desprotección según el método de reacción de desprotección anterior 2, para obtener (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un polvo incoloro (7 mg, 21 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,02 (1H, sa), 8,84 (2H, s), 7,27 (2H, sa), 4,30 (2H, t, J=8,4Hz), 4,19-3,32 (20H, m), 3,23 (2H, t, J=8,4Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 472 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-47

(3-Trifluorometilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-47)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (54 mg) e isocianato de 3-trifluorometil-fenilo (56,1 μl) en lugar de isocianato de etilo, de la misma manera que en el ejemplo 1-D-03, se obtuvo un producto en bruto de (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1', para obtener el compuesto deseado (D-47) como un sólido incoloro (8,2 mg, 17 %).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 9,26 (2H, s), 7,76-7,71 (2H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 4,59 (2H, t, J=7,8Hz), 4,26-4,14 (9H, m), 3,42 (2H, t, J=7,8Hz).

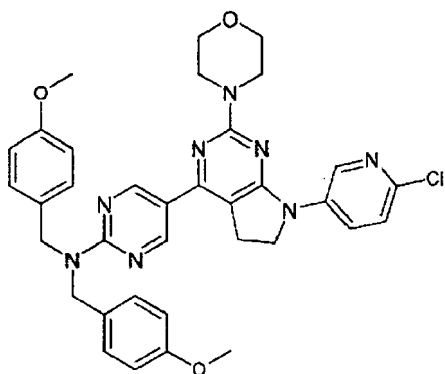
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-48

N-{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48)

Etapa A

{5-[7-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina

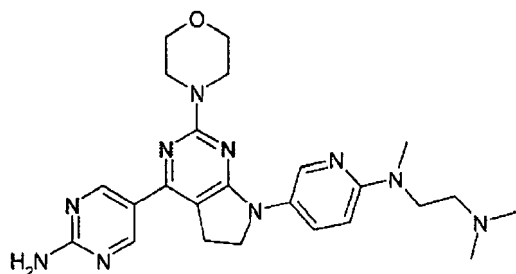


5 Se desgasificó una disolución en tolueno (10 ml) de 2-cloro-5-yodopiridina (67 mg, 0,27 mmol), bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (19 mg, 0,018 mmol), BINAP (17 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (181 mg, 0,55 mmol) con irradiación de ultrasonidos, seguido por agitación a 100 °C durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluyó con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y posteriormente se separó por filtración el sulfato de magnesio. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=3/1), para obtener {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido amarillo (43 mg, 36 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (s, 2H), 8,92 (d, 1H, J=3,1Hz), 8,14 (dd, 1H, J=3,1Hz, J=8,8Hz), 7,61 (dd, 1H, J=3,1Hz, J=8,8Hz), 7,17 (d, 4H, J=8,7Hz), 6,86 (d, 4H, J=8,7Hz), 4,81 (s, 4H), 4,11 (m, 2H), 3,80 (s, 14H), 3,36 (t, 2H, J=8,0Hz).

Etapa B

20 N-[5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48)



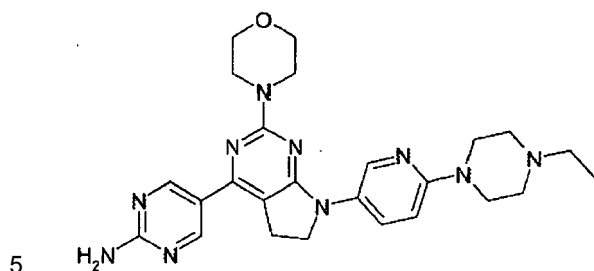
25 Se desgasificó una disolución en tolueno (60 ml) de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (200 mg, 0,30 mmol) obtenida en la etapa A, N,N,N'-trimetiletilendiamina (60 μl, 46 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (20 mg, 0,019 mmol), terc-butóxido de sodio (44 mg, 0,45 mmol) y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (31 mg, 0,092 mmol) con irradiación de ultrasonidos, seguido por reflujo durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluyó con agua, seguido por extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y posteriormente se separó por filtración el sulfato de magnesio. Posteriormente, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol= 30/1), para obtener un producto en bruto de N-[5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina como un sólido de color amarillo pálido (110 mg). Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado como un polvo amarillo (40 mg, 54 %).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,38 (1H, d, J=2,6Hz), 8,06 (1H, dd, J=2,6, 9,5Hz), 6,63 (1H, d, J=9,1Hz), 4,09 (2H, t, J=8,2Hz), 3,80 (8H, s), 3,71 (2H, t, J=7,2Hz), 3,30 (2H, t, J=8,2Hz), 3,08 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7,2Hz), 2,42 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-49

5-{7-[6-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-49)



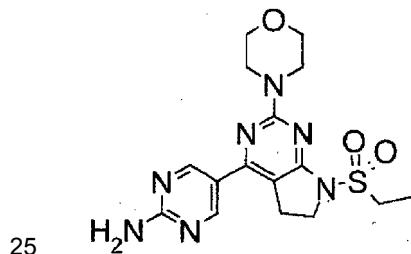
10 Usando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxibencil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48 y N-etilpiperazina (59 μ l, 0,461 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se obtuvo un producto en bruto de (5-[7-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxibencil)-amina como un sólido amarillo (160 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-49) como un polvo amarillo (61 mg, 57 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J=2,9\text{Hz}$), 8,07 (1H, dd, $J=2,8, 9,1\text{Hz}$), 6,47 (1H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 5,34 (2H, s), 4,06 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,80 (8H, s), 3,56 (4H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 3,28 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,64 (4H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 2,52 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 2,42 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-50

5-(7-Etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-50)



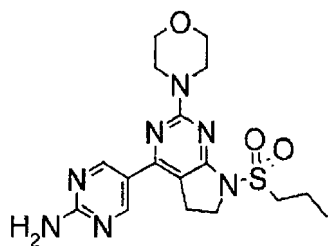
30 De la misma manera que el ejemplo 1-D-02, usando bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) y cloruro de etanosulfonilo (0,70 ml) en lugar de cloruro de mesilo, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxibencil)-[5-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina. Usando este producto en bruto (10 mg), se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener 5-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (4 mg, 65 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,79 (2H, s), 7,20 (2H, s), 4,00 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,73 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 3,72-3,63 (8H, m), 3,26 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 1,24 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-51

40 5-[2-Morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-51)



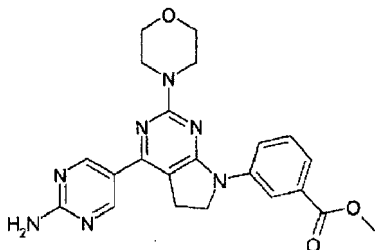
De la misma manera que el ejemplo 1-D-02, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) y cloruro de propano-1-sulfonilo (0,70 ml) en lugar de cloruro de mesilo, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina. Usando un producto en bruto (12 mg) de esta bis-(4-metoxi-bencil)-[5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener 5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (5,4 mg, 77 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,79 (2H, s), 7,19 (2H, s), 3,99 (1H, t, J=8,2Hz), 3,73-3,64 (8H, m), 3,57 (2H, t, J=7,7Hz), 3,25 (2H, t, J=8,2Hz), 1,80-1,69 (2H, m), 0,97 (3H, t, J=7,5Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 406 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-52

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-52)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (15,0 mg, 0,0278 mmol) y éster metílico del ácido 3-bromobenzoico (7,1 mg, 0,033 mmol) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster metílico del ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-52) como un polvo amarillo (10,4 mg, 86 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,00 (1H, s), 8,80 (2H, s), 7,74 (1H, d, J=8,1Hz), 7,60 (1H, d, J=7,3Hz), 7,51 (1H, dd, J=8,1, 7,3Hz), 7,16 (2H, sa), 4,10 (2H, t, J=7,6Hz), 3,84 (3H, s), 3,79-3,66 (8H, m), 3,28 (2H, t, J=7,6Hz).

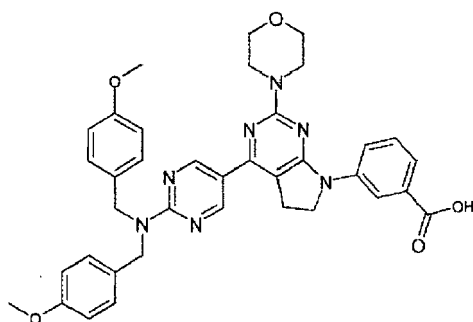
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 434 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-53

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-53)

Etapa A

Ácido benzoico 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-

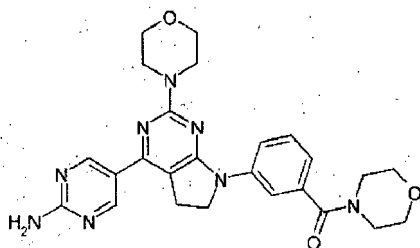


5 Usando éster metílico del ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (224 mg, 0,332 mmol) obtenido en el ejemplo 1-D-52, de la misma manera que el ejemplo 1-D-09, se llevó a cabo la hidrólisis, para obtener ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico como un sólido amarillo (207,5 mg, 95 %).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 660 (M+H)⁺.

10 Etapa B

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-53)



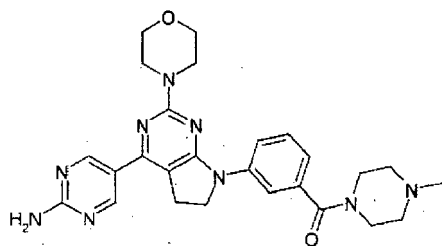
15 Usando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (38,2 mg, 0,0579 mmol) obtenido en la etapa A en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y morfolina (10,1 μl, 0,116 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación, para obtener un producto en bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona como un líquido amarillo (37 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-53) como un polvo amarillo (22,3 mg, 78 %).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2,0H, s), 7,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,89 (1H, sa), 7,47 (1H, dd, J=8,1, 7,6Hz), 7,20 (2H, sa), 7,07 (1H, d, J=8,1Hz), 4,13 (2H, t, J=8,1Hz), 3,78-3,37 (16H, m), 3,30 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 489 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 1-D-54

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-54)



35 Usando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (38,2 mg, 0,0579 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-53 en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y N-metilpiperazina

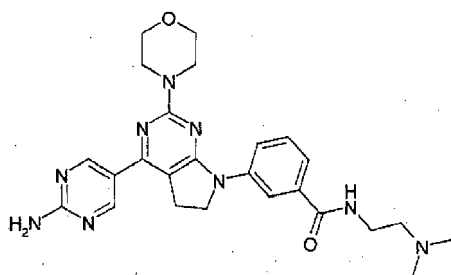
(13,0 μ l, 0,116 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación, para obtener un producto en bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un líquido amarillo (31 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-54) como un polvo amarillo (20,0 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,02 (1H, d, J=8,1Hz), 7,87 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=8,2, 7,6Hz), 7,18-7,04 (3H, m), 4,11 (2H, t, J=7,9Hz), 3,79-3,65 (8H, m), 3,43-2,99 (10H, m), 2,83 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-55

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida (D-55)



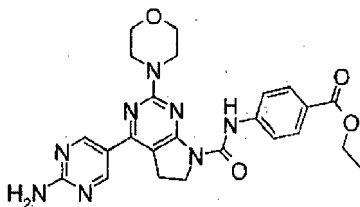
Usando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (38,2 mg, 0,0579 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-53 en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y N,N-dimetiletilendiamina (15,1 μ l, 0,116 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación, para obtener un producto en bruto de 3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida como un líquido amarillo (29 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-55) como un polvo amarillo (17,2 mg, 61 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,77-7,44 (4H, m), 7,11 (2H, sa), 5,01 (1H, m), 4,13 (2H, t, J=7,3Hz), 3,83-3,17 (14H, m), 2,87 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-56

Éster etílico del ácido 4-[[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-benzoico (D-56)



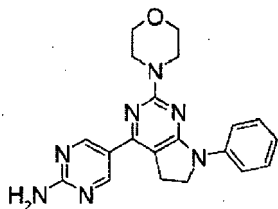
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y éster etílico del ácido 4-isocianato-benzoico (206 ml) en lugar de isocianato de etilo, de la misma manera que el ejemplo 1-D-03, se obtuvo un producto en bruto de éster etílico del ácido 4-[[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino]-benzoico. Además, usando este compuesto (20 mg), se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1' anterior, para obtener el compuesto deseado (D-56) como un sólido incoloro (8,6 mg, 64 %).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 9,11 (2H, s), 8,08 (2H, d, J=8,6Hz), 7,50 (2H, d, J=8,6Hz), 4,48-4,37 (4H, m), 4,13-4,00 (8H, m), 3,26 (2H, t, J=6,9Hz), 1,39 (3H, t, J=7,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-57

5 5-(2-Morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-57)



10 Usando 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (100 mg) y anilina (233 mg) en lugar de 4-aminopiridina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-B-01, se obtuvo 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un polvo de color marfil (123 mg, 78 %).

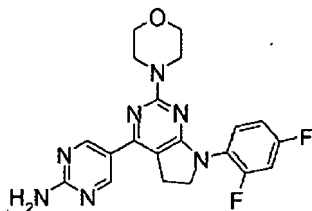
15 Usando este compuesto (63,4 mg), de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-B-01, se obtuvo bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina como un producto en bruto, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1' anterior, para obtener el compuesto deseado (D-57) como un sólido amarillo (19,4 mg, 25 %).

20 ¹H-RMN (TFA-d₁) δ: 9,10 (2H, s), 7,59-7,42 (4H, m), 7,35 (1H, t, J=7,7Hz), 4,41 (2H, t, J=7,4Hz), 4,08-3,89 (8H, m), 3,31 (2H, t, J=7,4Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-58

25 5-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-58)



30 Usando 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (100 mg) y 2,4-difluoroanilina (323 mg) en lugar de 4-aminopiridina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-B-01, se obtuvo 4-cloro-7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como un polvo de color marfil (145 mg, 82 %).

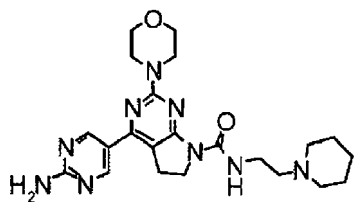
35 Usando este compuesto (70,6 mg), de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-B-01, se obtuvo {5-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxibencil)-amina como un producto en bruto, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1' anterior, para obtener el compuesto deseado (D-58) como un sólido incoloro (15,4 mg, 18 %).

40 ¹H-RMN (TFA-d₁) δ: 9,04 (2H, s), 7,40-7,26 (1H, m), 6,99-6,87 (2H, m), 4,23 (2H, t, J=7,3Hz), 3,94-3,74 (8H, m), 3,29 (2H, t, J=7,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-59

45 Ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (2-morfolin-4-iletil)-amida (D-59)



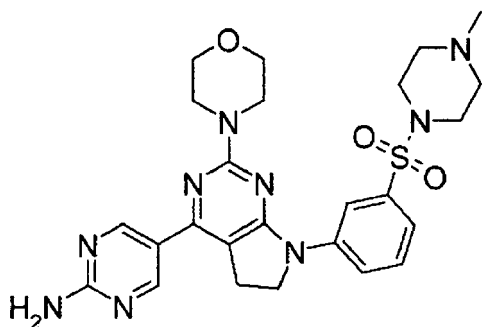
De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (2-piperidin-1-il-etil)-amina (0,04 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (31 mg) de esta (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (21 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,78 (1H, t, J=5,4Hz), 7,18 (2H, sa), 3,98 (2H, t, J=8,1Hz), 3,37-3,31 (12H, m), 3,21 (10H, t, J=8,1Hz), 3,00-2,84 (6H, m), 1,92-1,63 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 454 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-62

5-{7-[3-(4-Metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-62)



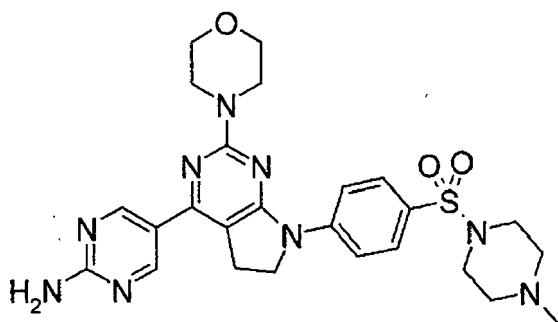
A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (88 mg) y 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 3-bromo-bencenosulfonilo y N-metilpiperazina en acetonitrilo, 53 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-{7-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-62) como un polvo incoloro (9 mg, 7 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD) δ (ppm): 9,05 (1H, d, J=2,1Hz), 8,87 (2H, s), 7,69 (2H, s), 7,61 (1H, d, J=1,2Hz), 7,59 (1H, d, J=2,5Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 4,18 (2H, t, J=8,2Hz), 3,80-3,91 (8H, m), 3,38 (2H, t, J=8,2Hz), 3,08 (4H, m), 2,56 (4H, m), 2,30 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-63

5-{7-[4-(4-Metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-63)



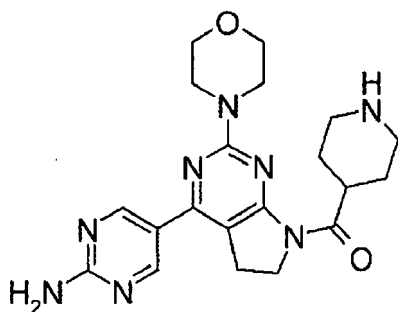
A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (44 mg) y 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo y N-metilpiperazina en acetonitrilo, 26 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-(5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-63) como un polvo incoloro (4 mg, 9 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,07 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,78 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,60 (2H, s), 4,20 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,88-3,83 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,18-3,11 (4H, m), 2,76-2,68 (4H, m), 2,42 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-64

[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-il-metanona (D-64)



A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (87 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (preparado a partir de 4-bromoanilina, WSCI y éster mono-terc-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico, y luego carbonato de di-terc-butilo, 80 mg), de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-piperidin-1-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-64) como un polvo incoloro (11 mg, 10 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,49 (1H, s), 4,10 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,86-3,82 (8H, m), 3,21-3,17 (3H, m), 2,68 (1H, dt, $J=12,4, 2,6\text{Hz}$), 1,98-1,27 (7H, m).

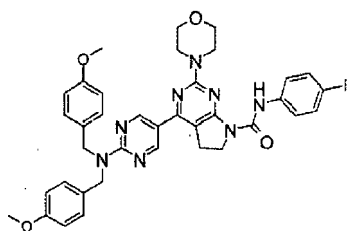
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-65

(4-Piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-65)

Etapa A

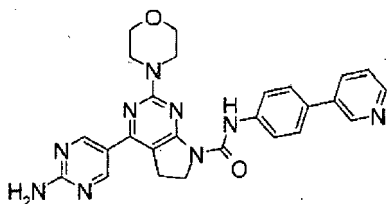
(4-Yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico



5 A una disolución en dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg), se le añadieron DMAP (2,4 mg) y 1-yodo-4-isocianato-benceno (120 mg), seguido por reflujo durante 3 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, seguido por adición de agua, y se hizo pasar a través de un tubo Whatman, para obtener el compuesto deseado como un producto en bruto (70,2 mg, 45 %).

10 Etapa B

(4-Piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-65)



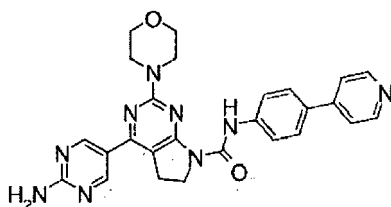
15 Se agitaron (4-yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (35 mg) obtenida en la etapa A, ácido piridin-3-borónico (11 mg), acetato de paladio (1,0 mg), S-Phos (3,7 mg) y fosfato de potasio (9,5 mg) a 100 °C durante 3 horas en DMF (4,5 ml). A esto, se le añadió agua, y se filtró el sólido, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol=de 100/1 a 50/1), para obtener (4-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. A esto, se le añadió N-acetilcisteína (11 mg), seguido por reflujo durante 4 horas en TFA (1 ml). Se eliminó por destilación el TFA, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 50/1), para obtener el compuesto deseado (D-65) como un sólido incoloro (5,0 mg, 23 %, desprotección método según el método de desprotección 3 anterior).

¹H-RMN (TFA-d₄) δ: 9,13 (2H, s), 8,96 (1H, s), 8,77 (1H, d, J=7,7Hz), 8,70 (1H, d, J=5,4Hz), 8,10 (1H, t, J=7,0Hz), 7,74-7,61 (5H, m), 4,51-4,39 (2,0H, ma), 4,14-3,99 (8H, m), 3,36-3,21 (2H, ma).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-66

35 (4-Piridin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-66)



40 Usando (4-yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (25 mg) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-65 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (13 mg) en lugar de ácido piridin-3-borónico, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-65, se obtuvo (4-piridin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Además, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-65 según el método de desprotección 3 anterior, se eliminaron los grupos PMB, para obtener el compuesto

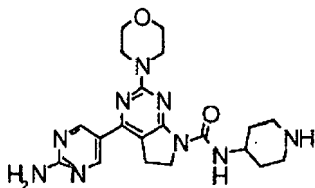
deseado (D-66) como un sólido incoloro (8,9 mg, 40 %).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,12 (2H, s), 8,68 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 8,22 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 7,89 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 4,49-4,38 (2H, ma), 4,16-3,99 (8H, m), 3,35-3,21 (2H, ma).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 496 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-67

Piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-67)



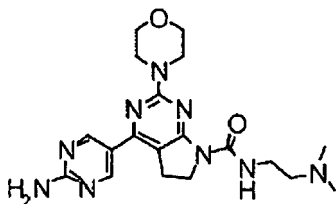
De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y 4-amino-1-terc-butoxicarbonil-piperidina (0,04 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de 1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (46 mg) de esta 1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (12 mg, 48 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,15 (1H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 8,87 (2H, s), 7,68 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,86-3,74 (8H, m), 3,55-3,01 (4H, m), 3,25 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,35-2,26 (1H, m), 1,90-1,59 (2H, m), 1,32-1,20 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 426 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-68

(2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-68)



De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (2-dimetilamino-etil)-amina (0,04 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (37 mg) de esta (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (23 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,82 (2H, s), 8,77 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 7,20 (2H, s), 3,96 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,75-3,58 (8H, m), 3,21 (2H, t, $J=8,2\text{ Hz}$), 2,85-2,70 (4H, m).

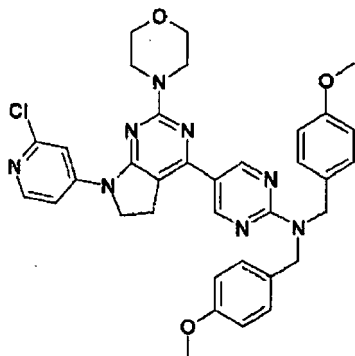
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 414 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-69

5-{2-Morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69)

Etapa A

5 {5-[7-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



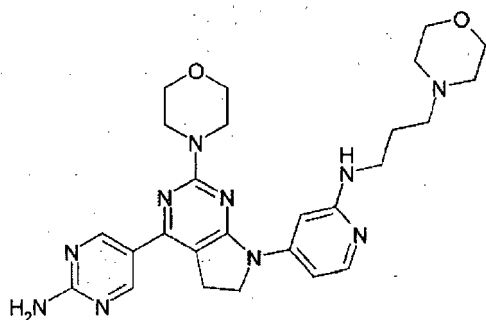
10 Se suspendió bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (1,65 g, 3,05 mmol) en dimetilformamida (20 ml), seguido por adición de 2-cloro-4-yodopiridina (805 mg, 3,36 mmol), acetato de paladio (35 mg, 0,156 mmol), trifenilfosfina (81 mg, 0,309 mmol) y fosfato de potasio (1,95 g, 14,1 mmol), y se sopló gas argón durante 10 minutos mientras se irradiaba onda ultrasónica. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 hora, y se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido por adición de agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), seguido por suspensión del residuo en acetato de etilo/hexano (10 ml/50 ml). Se filtró el precipitado, y se lavó con hexano, seguido por secado a presión reducida, para obtener {5-[7-(2-cloropiridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un polvo amarillo (1,75g, 88 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,27 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J=1,9, 5,7\text{Hz}$), 7,20 (4H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,86 (4H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 4,84 (4H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,81-3,89 (8H, m), 3,80 (6H, s), 3,36 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 651 $[(M+H)^+]$.

Etapa B

30 5-{2-Morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}amina (D-69)



35 Usando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtenida en la etapa A en lugar de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y N-(3-aminopropil)morfolina (54 μl , 0,37 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación, para obtener un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-(5-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-amina como un sólido amarillo (100 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-69) como un polvo amarillo (27 mg, 17 %).

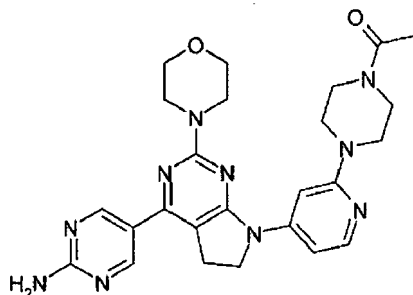
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,04 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J=1,9, 6,1\text{Hz}$), 6,93 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,08 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,73 (4H, m), 3,34 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,47 (6H, m), 1,82 (2H, m), 1,25 (1H, s).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 519 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-70

10 1-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-etanona (D-70)



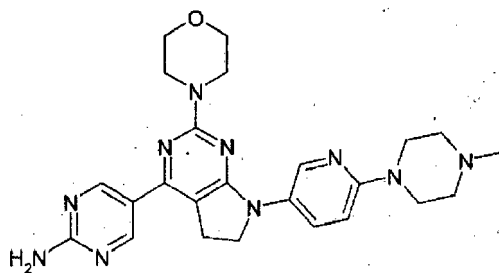
15 Usando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxibencil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-69 en lugar de {5-[7-(6-cloropiridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y N-acetilpiperazina (59 mg, 0,46 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación, para obtener un producto en bruto de 1-(4-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-etanona como un sólido amarillo (194 mg, 85 %), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-70) como un polvo amarillo (71 mg, 46 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,13 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,34 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J=1,9, 6,1\text{Hz}$), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,88 (8H, s), 3,76 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,15 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-71

30 5-{7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}amina (D-71)



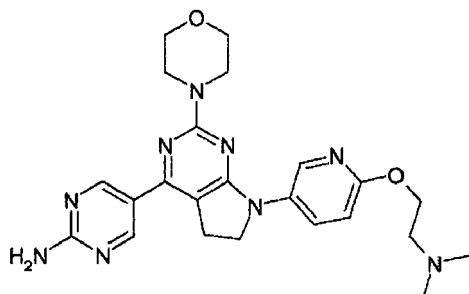
35 Usando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxibencil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48 y N-metilpiperazina (46 mg, 0,46 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación, para obtener un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-(5-[7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-amina como un sólido incoloro (220 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-71) como un sólido amarillo (35 mg, 24 %).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,51 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 8,08 (1H, dd, $J=2,6, 9,1\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,57 (4H, m), 3,44 (2H, m), 3,30 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,67 (4H, m), 2,42 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-72

5 5-{7-[6-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-72)



10 A una disolución en tolueno (2 ml) de N,N-dimetiletanolamina (139 μ l, 0,138 mmol) y {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (150 mg, 0,23 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48, se le añadió NaH al 60 % en aceite (46 mg), seguido por reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluyó con agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, seguido por la retirada por filtración del sulfato de magnesio, y posteriormente se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1) para obtener un producto en bruto de (5-[7-

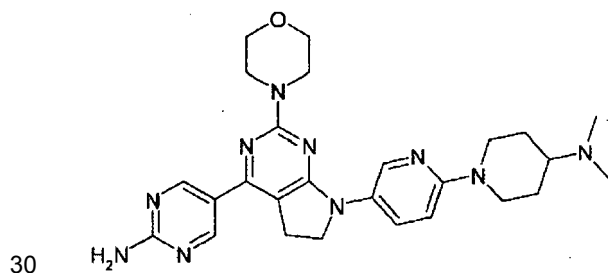
15 [6-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido amarillo (67 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-72) como un polvo amarillo (12 mg, 29 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,47 (1H, d, J=2,6Hz), 8,20 (1H, dd, J=2,6, 9,1Hz), 6,86 (1H, d, J=9,1Hz), 4,44 (2H, m), 4,11 (4H, m), 3,81 (8H, m), 3,33 (2H, m), 2,83 (2H, t, J=5,7Hz), 2,39 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 464 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 1-D-73

{5'-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (D-73)



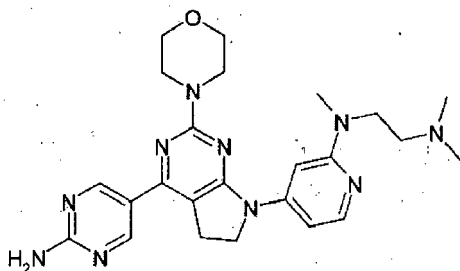
30 Usando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48 y 4-dimetilaminopiperidina (59 mg, 0,46 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetil-etilendiamina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación para obtener un producto en bruto de [5'-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina como un sólido amarillo (197 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-73) como un polvo amarillo (32 mg, 24 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,48 (1H, d, J=2,7Hz), 8,07 (1H, dd, J=2,7, 9,5Hz), 6,81 (1H, d, J=9,2Hz), 4,28 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,80 (8H, s), 3,72 (2H, s), 3,30 (2H, t, J=8,4Hz), 2,84 (2H, m), 2,47 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,00 (2H, m), 1,60 (2H, m).

45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-74

N-[4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-74)



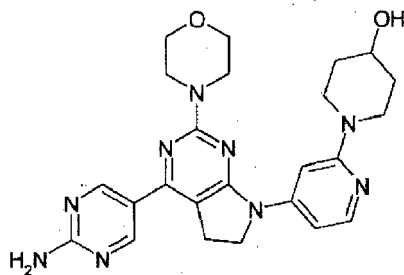
5 Usando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (100 mg, 0,154 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-69 en lugar de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y N,N,N'-trimetil-etilendiamina (30 μ l, 0,23 mmol), de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación para obtener un producto en bruto de N-[4-[4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina como un sólido de color marrón oscuro (55 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-74) como un polvo amarillo (25 mg, 68 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,08 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,13 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, dd, $J=1,5, 5,7\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,81 (10H, m), 3,28 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 2,62 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,37 (6H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-75

4'-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (D-75)



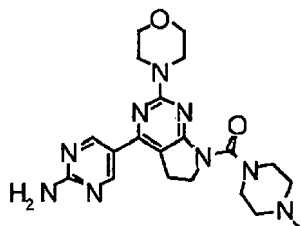
30 Usando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-69 en lugar de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y 4-[(tetrahidro-2-H-piran-2-il)oxi]piperidina (86 mg, 0,46 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetil-etilendiamina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-(5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-amina como un producto amorfo de color amarillo (180 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo THP según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-75) como un polvo de color amarillo pálido (35 mg, 33 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,99 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 7,45 (1H, m), 7,09 (2H, s), 6,92 (1H, dd, $J=1,5, 5,7\text{Hz}$), 4,68 (1H, d, $J=3,8\text{Hz}$), 4,02 (4H, m), 3,71 (8H, m), 3,25 (2H, m), 3,07 (3H, m), 1,77 (2H, m), 1,37 (2H, m).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-76

45 [4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-76)



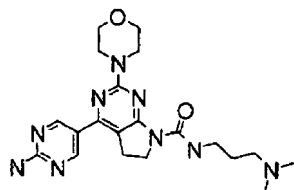
5 De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y 1-metil-piperazina (0,04 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de [4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Usando un producto en bruto (48 mg) de esta [4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un polvo incoloro (23 mg, 77 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,78 (2H, s), 7,14 (2H, s), 3,83 (2H, t, J=8,2Hz), 3,74-3,62 (8H, m), 3,35 (5H, m), 3,24-3,09 (4H, m), 2,83-2,68 (4H, m).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 426 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-77

20 (3-Dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-77)



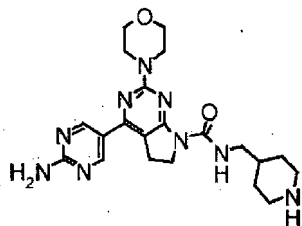
25 De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y 3-dimetilamino-propil-amina (0,04 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (33 mg) de esta (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (15 mg, 71 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,71 (1H, t, J=5,3Hz), 7,20 (2H, s), 3,95 (2H, t, J=8,1Hz), 3,72-3,67 (8H, m), 3,42-3,38 (2H, m), 3,19 (2H, t, J=8,1Hz), 3,01 (2H, t, J=6,6Hz), 2,72 (6H, s), 1,92-1,78 (2H, m).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 428 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-78

40 (Piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-78)



45 De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-

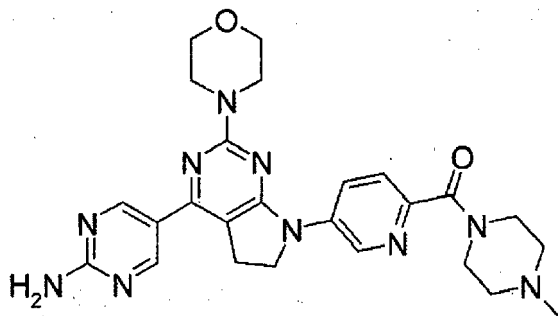
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y 4-aminometil-1-terc-butoxicarbonil-piperidina (0,04 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (29 mg) de esta (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (9,2 mg, 58 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,81 (2H, s), 8,76 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 7,20 (2H, s), 3,94 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,72-3,66 (8H, m), 3,33-3,14 (6H, m), 2,90-2,74 (2H, m), 1,89-1,68 (1H, m), 1,40-1,18 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 440 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-79

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-79)



(Etapa A)

A una disolución en tolueno (300 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en la que se disolvió 2,5-dibromopiridina (4,7 g), se le añadió gota a gota disolución de n-butil-litio en hexano (1,6 M), seguido por agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió hielo seco (aprox. 50 g), y estuvo seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió agua (100 ml), y se neutralizó la fase acuosa lavada con acetato de etilo (100 mlx2) con disolución acuosa de HCl 5 M bajo enfriamiento con hielo, y se filtró el precipitado resultante y se secó para obtener ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico como un polvo incoloro (2,0 g, 50 %). Entonces, se disolvieron ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (202 mg), N-metilpiperazina (124 μl), WSCI (230 mg), HOBt (149 mg) y trietilamina (140 μl) en acetonitrilo (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el sulfato de sodio, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (diclorometano) para obtener (5-bromo-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un aceite amarillo (70 mg, 25 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,65 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 7,94 (1H, dd, $J=8,2, 2,3\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 3,82 (2H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 3,62 (2H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 2,52 (2H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 2,41 (2H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 2,33 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 284 (M+H) $^+$.

(Etapa B)

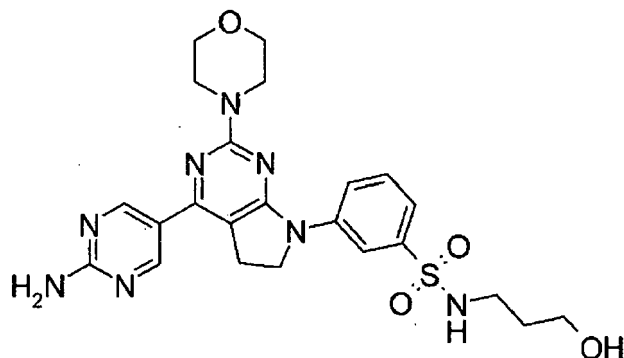
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y (5-bromo-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (52 mg) obtenida en la etapa A anterior en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-79) como un polvo incoloro (26 mg, 35 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,38 (1H, dd, $J=9,0, 2,0\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, sa), 3,59 (4H, m), 3,34 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,33 (4H, m), 2,20 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-80

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (D-80)



(Etapa A)

Se dejó que 3-bromo-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (266 mg) obtenida a partir de la reacción de piridina, 3-aminopropanol y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo en acetonitrilo actuara en carbonato de di-terc-butilo (226 mg) y acetonitrilo (5 ml) en presencia de DMAP (10 mg) para obtener 3-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida como un aceite incoloro (267 mg, 72 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7,77 (4H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,67 (4H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 3,98 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 3,72 (2H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 2,02-1,93 (2H, m), 1,37 (9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 394, 396 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(Etapa B)

Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y 3-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (71 mg) obtenida en la etapa A anterior en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, para obtener un producto en bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-80) como un polvo incoloro (9 mg, 13 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,84 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,72 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,60 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, sa), 7,41 (1H, d, $J=7,7\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,43 (1H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,78-3,65 (8H, m), 3,25 (2H, sa), 3,18-3,20 (2H, m), 2,83-2,75 (2H, m), 1,57-1,47 (2H, m).

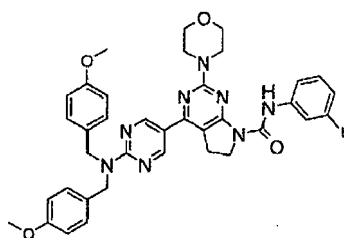
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 513 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1-D-81

[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-81)

Etapa A

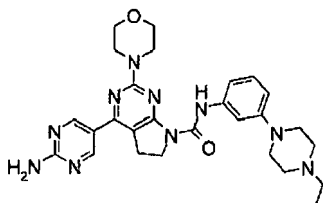
(3-Yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico



5 A una disolución en dicloroetano (10 ml) de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (540 mg), se le añadieron DMAP (12,2 mg) y 1-yodo-3-isocianato-benceno (490 mg), seguido por reflujo durante 17 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, y se añadió diclorometano (40 ml). Tras lavar con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/diclorometano/acetato de etilo= de 4/4/1 a 1/2/1), para obtener el compuesto deseado como un producto en bruto (404 mg, 51 %).

10 Etapa B

[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-81)



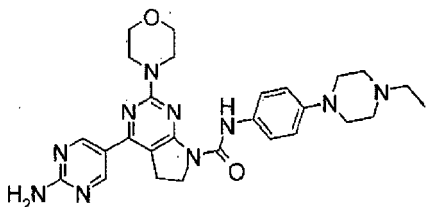
15 Se agitaron en DMF (5 ml) (3-yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (48 mg) obtenida en la etapa A, 1-etil-piperazina (77,5 μ l), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (5,5 mg), S-Phos (5,0 mg) y fosfato de potasio (26,0 mg) a 100 °C durante 3 horas. A esto, se le añadió agua, para filtrar el sólido, que se disolvió en diclorometano, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 20/1), para obtener [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. A este compuesto (23,1 mg), se le añadió N-acetilcisteína (10 mg), seguido por reflujo en TFA (1 ml) durante 6 horas. Se eliminó por destilación el TFA, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniaco 2 M=de 1/0 a 20/1), y se lavó adicionalmente el sólido resultante con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 ml), agua (3 ml) y acetonitrilo (3 ml) para obtener el compuesto deseado (D-81) como un sólido amarillo (12,5 mg, 79 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,11 (2H, s), 8,48 (1H, s), 7,64-7,55 (1H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,26-7,19 (1H, m), 4,48-4,34 (4H, m), 4,31-4,12 (4H, m), 4,12-3,99 (8H, m), 3,91 (2H, t, J=12,6Hz), 3,50 (2H, q, J=7,3Hz), 3,28 (2H, t, J=7,4Hz), 1,46 (3H, t, J=7,3Hz).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 531 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-82

40 [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-82)



45 Usando (4-yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (100 mg) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-65 en lugar de (3-yodo-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-81, se obtuvo [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Además, de la misma manera que las etapas del ejemplo 1-D-81, se obtuvo el compuesto deseado (D-82) como un sólido amarillo (10,9 mg, 16 %).

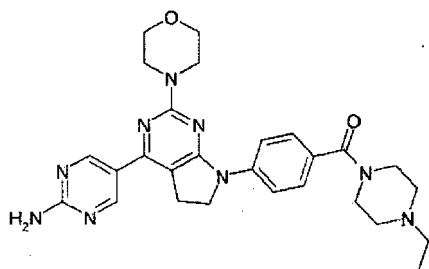
50 $^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,11 (2H, s), 7,75-7,63 (4H, m), 4,47-4,27 (4H, m), 4,23-4,11 (4H, m), 4,11-3,96 (8H, m), 3,89

(2H, t, J=12,5Hz), 3,48 (2H, q, J=7,3Hz), 3,26 (2H, t, J=7,5Hz), 1,45 (3H, t, J=7,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 531 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 1-D-83

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-83)



10

Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (48,0 mg, 0,0728 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N-etilpiperazina (37,0 μ l, 0,291 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como un sólido marrón (37 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-83) como un polvo amarillo (25,0 mg, 67 %).

15

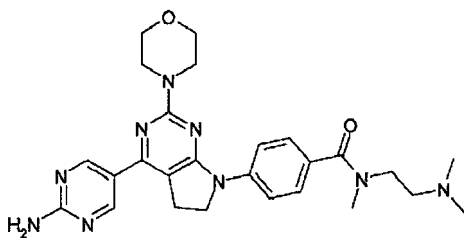
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,93 (2H, d, J=8,2Hz), 7,50 (2H, d, J=8,2Hz), 7,11 (2H, s), 4,12 (2H, t, J=7,4Hz), 3,95-2,61 (20H, m), 1,17 (3H, t, J=7,4Hz).

20

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1-D-84

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida (D-84)



30

Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (46,5 mg, 0,0705 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N,N,N'-trimetil-etilendiamina (36,7 μ l, 0,282 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida como un líquido amarillo (29,7 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-84) como un polvo incoloro (14,0 mg, 39 %).

35

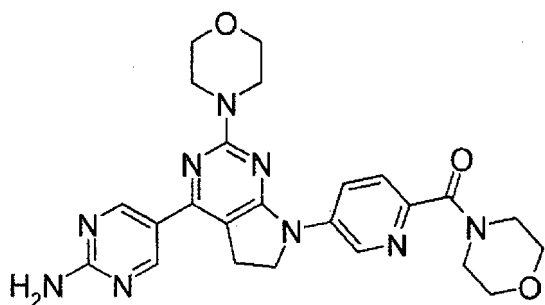
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,81 (2H, d, J=8,6Hz), 7,48 (2H, d, J=8,6Hz), 5,32 (2H, sa), 4,11 (2H, t, J=8,1Hz), 3,94-3,72 (10H, m), 3,29 (2H, t, J=8,1Hz), 3,09 (3H, s), 2,68-2,06 (8H, m).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 504 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1-D-85

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-morfolin-4-il-metanona (D-85)



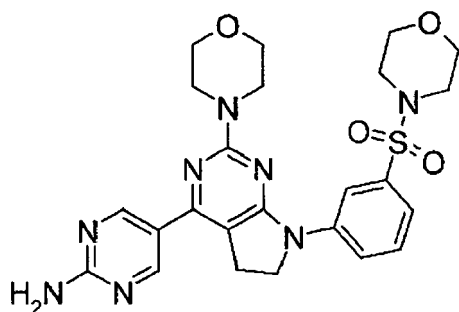
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y (5-bromo-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (45 mg) obtenida de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-79 en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-85) como un polvo incoloro (37 mg, 50 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, d, J=2,1Hz), 8,83 (2H, s), 8,39 (1H, dd, J=8,1, 2,5Hz), 7,69 (1H, d, J=8,2Hz), 7,12 (2H, s), 4,16 (2H, t, J=8,2Hz), 3,78-3,56 (16H, m), 3,28 (2H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-86

5-{7-[3-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-86)



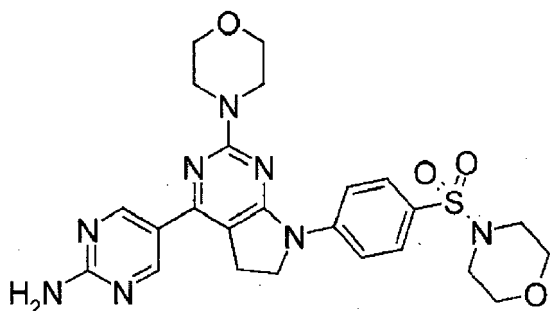
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (44 mg) y 4-(3-bromo-bencenosulfonil)-morfolina (preparada a partir de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo, morfolina y piridina en acetonitrilo, 51 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(7-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-86) como un polvo amarillo (59 mg, 73 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,96 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,73-7,64 (2H, m), 7,35 (1H, d, J=7,1Hz), 7,12 (2H, s), 4,16 (2H, t, J=8,0Hz), 3,76-3,65 (12H, m) 3,37 (2H, sa), 2,88-2,85 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 525 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-87

5-{7-[4-(Morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-87)



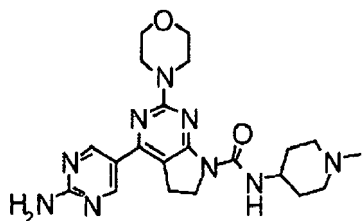
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (44 mg) y 4-(4-bromo-bencenosulfonil)-morfolina (preparada a partir de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, morfolina y piridina en acetonitrilo, 51 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-{7-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-87) como un polvo amarillo (53 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,14 (2H, d, J=8,6Hz), 7,74 (2H, d, J=8,6Hz), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, J=8,5Hz), 3,78-3,60 (12H, m), 3,29 (2H, sa), 2,86 (4H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 525 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-88

(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-88)



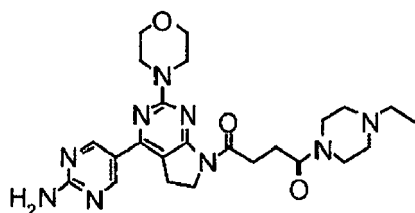
De la misma manera que el ejemplo 1-D-59, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (60 mg) y 4-amino-1-metil-piperidina (0,03 ml) en lugar de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, se obtuvo un producto en bruto de (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando este producto en bruto (70 mg), según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (32 mg, 86 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,81-8,77 (1H, m), 7,21 (2H, s), 3,94 (8H, t, J=7,9Hz), 3,76-3,58 (8H, m), 3,33 (3H, s), 3,24-3,15 (3H, m), 2,79-2,67 (4H, m), 2,27-2,07 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 440 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-89

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona (D-89)



Usando ácido 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-

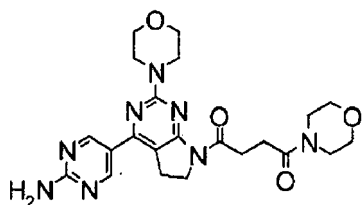
4-oxo-butírico (70 mg) obtenido en el ejemplo 1-D-35 y 1-etil-piperazina (0,025 ml) en lugar de morfolina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-22, se obtuvo un producto en bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona como un aceite incoloro. Usando este producto en bruto (73 mg) de 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona como un polvo incoloro (49 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) (ppm): 8,82 (2H, s), 7,19 (2H, sa), 3,93 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,71-3,33 (12H, m), 3,18 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,72-2,49 (10H, m), 1,20 (3H, t.a).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 496 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-90

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona (D-90)



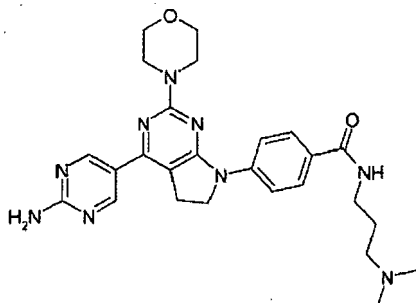
Usando ácido 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (70 mg) obtenida en el ejemplo 1-D-35 y morfolina (0,025 ml), de la misma manera que el ejemplo 1-D-22, se obtuvo un producto en bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona como un sólido incoloro. Usando este producto en bruto (70 mg) de 4-[4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona como un polvo incoloro (28 mg, 61 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9,77 (2H, s.a), 8,28 (2H, s.a), 4,14 (2H, m), 3,77-3,63 (16H, m), 3,48 (2H, m), 3,19 (2H, m), 2,80 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 469 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-91

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida (D-91)



Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (19,0 μl , 0,152 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo un producto en bruto de 4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida como un sólido amarillo (41,5 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-91) como un polvo incoloro (25,8 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,43 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 7,91 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,88 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,10 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,76-3,22 (14H, m), 2,33 (6H, s), 1,77-1,65 (2H, m).

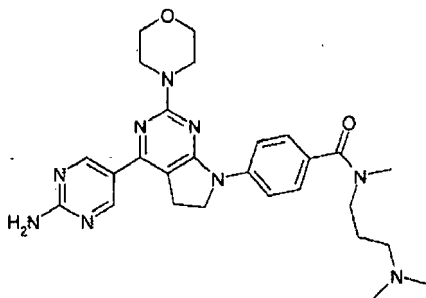
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 1-D-92

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida (D-92)

10



Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (22,2 μl , 0,152 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se realizó la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19 para obtener un producto en bruto de 4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida como un líquido amarillo (37,5 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-92) como un polvo amarillo (25,5 mg, 65 %).

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,89 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,10 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 3,82-3,58 (10H, m), 2,96 (3H, s), 2,32-1,54 (10H, m), 1,28-0,79 (2H, m).

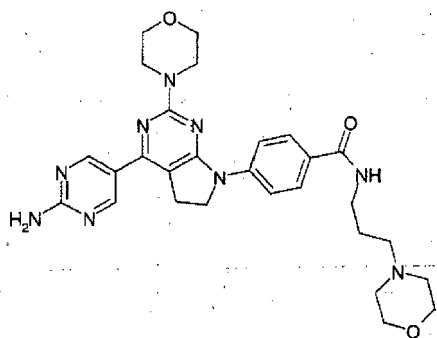
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 1-D-93

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-93)

30



Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N-(3-aminopropil)morfolina (22,1 μl , 0,152 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se realizó la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19 para obtener un producto en bruto de 4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida como un sólido amarillo (44,8 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-93) como un polvo amarillo (29,3 mg, 71 %).

35

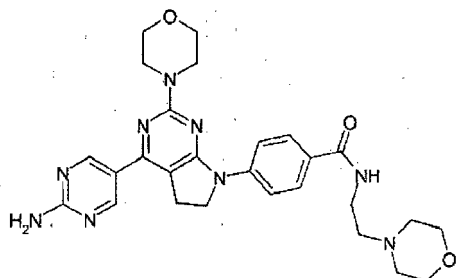
40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,41 (1H, m), 7,93 (2H, d, $J=9,2\text{Hz}$), 7,89 (2H, d, $J=9,2\text{Hz}$), 7,11 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 3,79-3,49 (18H, m), 2,48-2,24 (4H, m), 1,77-1,59 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-94

5 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-94)



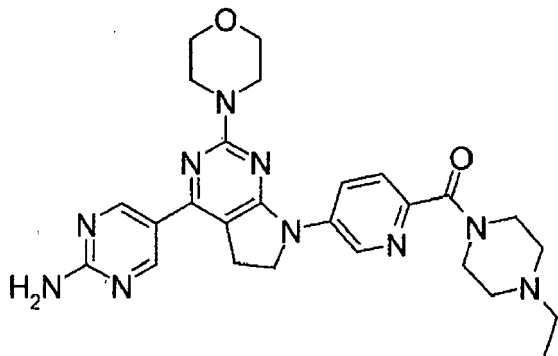
10 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y N-(aminoetil)morfolina (19,7 mg, 0,152 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se realizó la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19 para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (33,0 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-94) como un polvo amarillo (20,7 mg, 51 %).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 7,95 (2H, d, J=8,9Hz), 7,89 (2H, d, J=8,9Hz), 7,29 (1H, m), 7,11 (2H, s), 4,13 (2H, t, J=7,9Hz), 3,80-3,52 (22H, m).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-95

25 {5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-95)



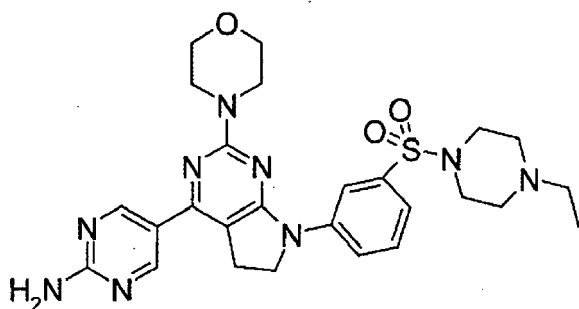
30 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (5-bromo-piridin-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (61 mg) obtenida de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-79 en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08 para obtener un producto en bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-95) como un polvo de color blanco lechoso (52 mg, 54 %).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,04 (1H, d, J=2,5Hz), 8,83 (2H, s), 8,37 (1H, dd, J=8,9, 2,5Hz), 7,64 (1H, d, J=8,9Hz), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, J=8,4Hz), 3,71 (8,0H, sa), 3,64-3,54 (4H, m), 3,37 (2H, sa), 2,46-2,42 (4H, m), 2,35 (2H, q, J=7,0Hz), 1,01 (3H, t, J=7,0Hz).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 517 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-96

5-{7-[3-(4-Etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-96)



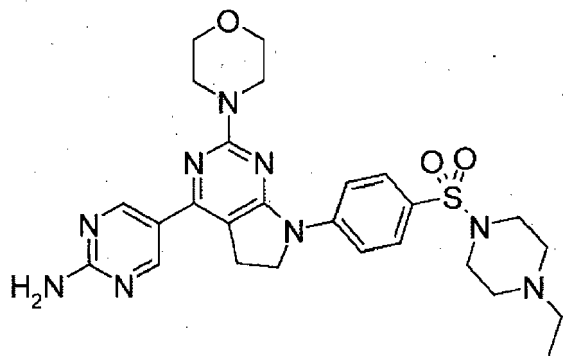
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 3-bromo-bencenosulfonilo y N-etilpiperazina en acetonitrilo, 68 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[3-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-96) como un polvo de color marfil (45 mg, 43 %).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,70-7,63 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=6,9Hz), 7,12 (2H, s), 4,15 (2H, t, J=7,5Hz), 3,75-3,70 (8H, m), 3,30 (2H, sa), 2,88 (4H, sa), 2,41 (4H, sa), 2,28 (2H, q, J=7,0Hz), 0,91 (3H, t, J=7,0Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 552 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 1-D-97

5-{7-[4-(4-Etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-97)



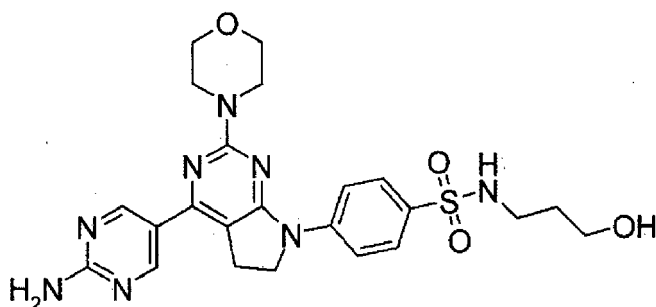
25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo y N-etilpiperazina en acetonitrilo, 68 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-96) como un polvo de color marfil (70 mg, 69 %).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,12 (2H, d, J=9,1Hz), 7,73 (2H, d, J=9,1Hz), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, J=8,1Hz), 3,77-3,66 (8H, m), 3,38 (2H, sa), 2,86 (4H, sa), 2,41 (4H, sa), 2,29 (2H, dd, J=14,8, 7,1Hz), 0,92 (3H, t, J=7,1Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 552 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 1-D-98

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (D-98)



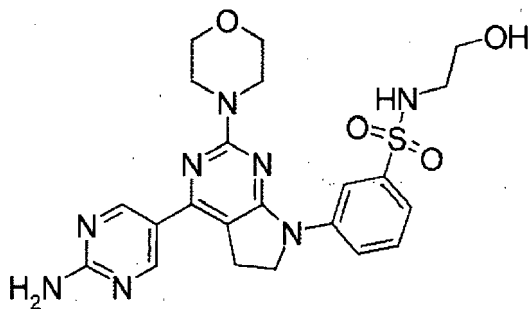
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (120 mg) y 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (105 mg) obtenida de la misma manera que el ejemplo 1-D-80 en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-98) como un polvo amarillo (19 mg, 17 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,06 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 7,78 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 7,37 (1H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,42 (1H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,74-3,70 (10H, ma), 3,30 (2H, sa), 2,77 (2H, dd, $J=13,4, 6,7\text{Hz}$), 1,58-1,48 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 513 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 1-D-99

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida (D-99)



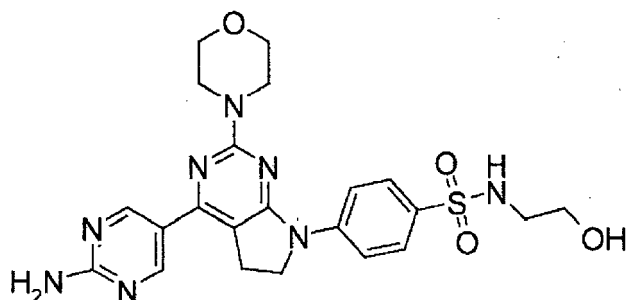
25 Usando 3-bromo-N-Boc-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida (113 mg) en lugar de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida del ejemplo 1-D-98, de la misma manera que el ejemplo 1-D-98, se obtuvo un producto en bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-99) como un polvo amarillo (14 mg, 13 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,73 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,60 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,71 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,79-3,65 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 3,30 (2H, sa), 2,52-2,49 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 499 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 1-D-100

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida (D-100)



De la misma manera que el ejemplo 1-D-98, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida, que se trató adicionalmente de la misma manera que el ejemplo 1-D-98 para obtener el compuesto deseado (D-100) como un polvo amarillo (8 mg, 7 %). Usando 4-bromo-N-Boc-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida (106 mg) en lugar de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida del ejemplo 1-D-98, se llevó a cabo la misma operación del ejemplo 1-D-98 para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-100) como un polvo amarillo (8 mg, 7 %).

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 8,48 (2H, s), 7,61 (2H, d, J=9,1Hz), 7,48 (2H, d, J=9,1Hz), 3,80 (2H, t, J=8,0Hz), 3,56 (2H, sa), 3,50-3,45 (8H, m), 3,24 (2H, t, J=5,3Hz), 2,65 (2H, t, J=5,3Hz).

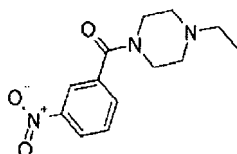
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-101

[3-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-101)

Etapa A

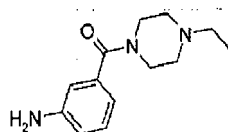
(4-Etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona



A una disolución en DMF (10 ml) de ácido 3-nitro-benzoico (334 mg) y N-etildiisopropilamina (1 ml), se le añadieron HOBT (270 mg) y WSCI (575 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto, se le añadió 1-etil-piperazina (305 μl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió salmuera (30 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (30 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 20/1) para obtener el compuesto deseado (365,3 mg, 69 %).

Etapa B

(3-Amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona

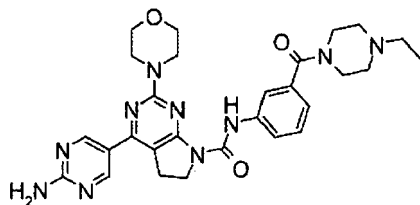


A una disolución en metanol (5 ml) de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona (365,3 mg) obtenida en la etapa A, se le añadió negro de paladio, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una

atmósfera de gas hidrógeno. Se filtró esto a través de Celite, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto deseado como un producto en bruto (241,8 mg, 51 %).

Etapa C

5 [3-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-101)



10 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y (3-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (93,3 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-101) como un sólido incoloro (51,4 mg, 46 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,49-7,44 (2H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 4,06 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,83-3,71 (8H, m), 3,62-2,98 (10H, ma), 2,49-2,48 (2H, ma), 1,23 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

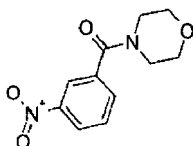
20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 559 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-102

25 [3-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-102)

Etapa A

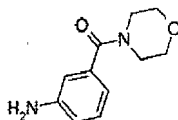
30 Morfolin-4-il-(3-nitro-fenil)-metanona



35 Usando ácido 3-nitro-benzoico (334 mg) y morfolina (209 μl) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (340 mg, 72 %).

Etapa B

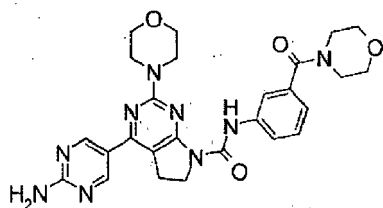
40 (3-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona



45 Usando morfolin-4-il-(3-nitro-fenil)-metanona (340 mg) obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (206,5 mg, 69 %).

Etapa C

50 [3-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-102)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y (3-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (82,5 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-102) como un sólido incoloro (48,8 mg, 46 %).

¹H-RMN (TFA-d₁) δ: 9,16 (2H, s), 7,93 (1H, s), 7,61-7,53 (1H, m), 7,47-7,36 (2H, m), 4,47 (2H, t, J=7,9Hz), 4,17-4,02 (12H, m), 4,02-3,95 (2H, ma), 3,81-3,74 (2H, ma), 3,32 (2H, t, J=7,9Hz).

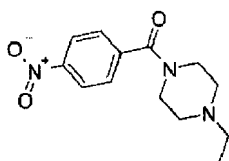
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-103

[4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-103)

Etapa A

(4-Etil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona

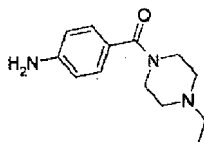


Usando ácido 4-nitro-benzoico (334 mg) en lugar de ácido 3-nitro-benzoico, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (256,4 mg, 49 %).

Etapa B

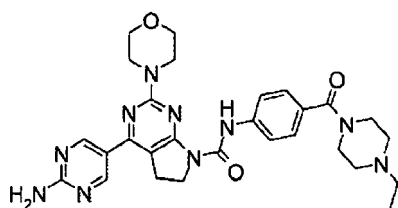
(4-Amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona

Usando (4-etil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona (256,4 mg) obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (240,9 mg, cuant.).



Etapa C

[4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-103)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y (4-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (93,3 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-103) como un sólido incoloro (13,9 mg, 12 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s), 8,98 (2H, s), 7,64 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,84-3,72 (8H, ma), 3,57-3,46 (4H, ma), 3,33-3,01 (6H, m), 2,62-2,57 (2H, ma), 1,24 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

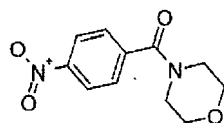
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 559 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-104

[4-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-104)

Etapa A

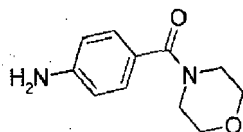
Morfolin-4-il-(4-nitro-fenil)-metanona



Usando ácido 4-nitro-benzoico (334 mg) en lugar de ácido 3-nitro-benzoico, y morfolina (209 μl) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (363,5 mg, 77 %).

Etapa B

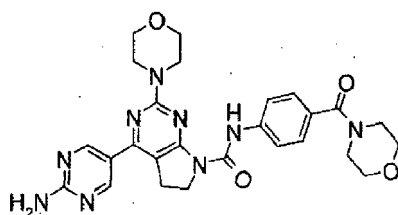
(4-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona



Usando (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (363,5 mg) obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (241,8 mg, 77 %).

Etapa C

[4-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-104)



45

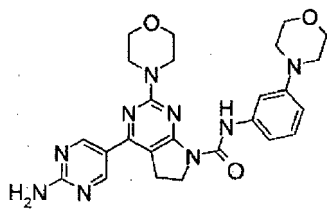
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (82,5 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-104) como un sólido amarillo (26,4 mg, 25 %).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,12 (2H, s), 7,65-7,53 (4H, m), 4,43 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 4,14-3,99 (12H, m), 3,98-3,88 (2H, m), 3,81-3,69 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 532 (M+H) $^+$.

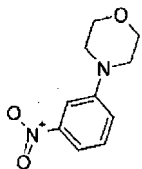
Ejemplo 1-D-105

(3-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-105)



Etapa A

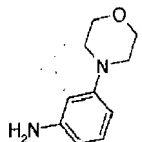
4-(3-Nitro-fenil)-morfolina



A una disolución en tolueno (10 ml) de 1-bromo-3-nitrobenzono (303 mg), acetato de paladio (9,0 mg), BINAP (37 mg) y carbonato de cesio (978 mg), se le añadió morfolina (209 μl), se desgasificó con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas, seguido por adición de agua (20 ml), que se extrajo con acetato de etilo (20 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/1 a 20/1) para obtener el compuesto deseado (236,7 mg, 57 %).

Etapa B

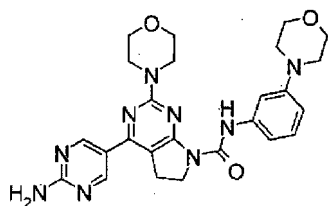
3-Morfolin-4-il-fenilamina



Usando 4-(3-nitro-fenil)-morfolina (236,7 mg) obtenida en la etapa A en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (61,4 mg, 30 %).

Etapa C

(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-105)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y 3-morfolin-4-il-fenilamina (61,4 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-105) como un sólido incoloro (37,4 mg, 37 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3). δ : 11,13 (1H, s), 9,19 (2H, s), 8,37-8,29 (2H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 7,17-7,09 (1H, m), 4,29 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 4,20-4,13 (4H, ma), 3,93-3,89 (8H, ma), 3,78-3,71 (4H, m), 3,31 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$).

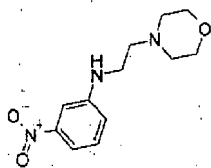
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 504 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-106

[3-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-106)

Etapa A

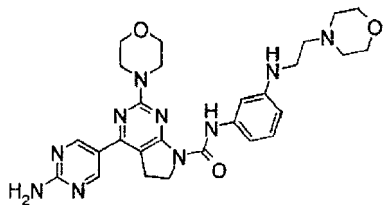
(2-Morfolin-4-il-etil)-(3-nitro-fenil)-amina



Usando 1-bromo-3-nitro-benceno (303 mg) y 2-morfolin-4-il-etilamina (315 μl) en lugar de morfolina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-105, se obtuvo el compuesto deseado (374,6 mg, 74 %).

Etapa B

[3-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-106)



A una disolución en DMF (5 ml) de (2-morfolin-4-il-etil)-(3-nitro-fenil)-amina (374,6 mg) obtenida en la etapa A, se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (650 mg) y DMAP (18,2 mg), seguido por agitación a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 20 horas. Se añadió agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se retiró por filtración el sulfato de sodio, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etil)-(3-nitro-fenil)-carbámico como un producto en bruto.

Usando este producto en bruto en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo éster terc-butílico del ácido (3-amino-fenil)-(2-morfolin-4-il-etil)-carbámico como un producto en bruto.

5 Usando este producto en bruto en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, y usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg), de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-106) como un sólido amarillo (17 mg, 16 %)

10 $^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,31 (2H, s), 8,59 (1H, s), 7,79-7,70 (1H, m), 7,62-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 4,60 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 4,52-4,40 (4H, m), 4,33-4,20 (8H, m), 4,19-3,97 (6H, m), 3,60 (2H, t, $J=12,0\text{Hz}$), 3,48 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$).

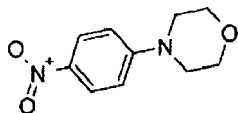
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 547 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-107

15 (4-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-107)

Etapa A

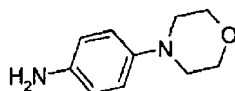
20 4-(4-Nitro-fenil)-morfolina



25 Usando 1-yodo-4-nitro-benceno (498 mg) en lugar de 1-bromo-3-nitro-benceno, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-105, se obtuvo el compuesto deseado (109,1 mg, 26 %).

Etapa B

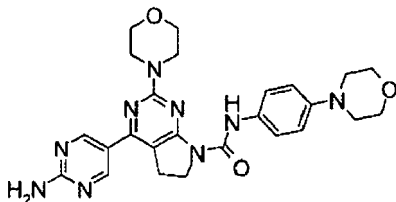
30 4-Morfolin-4-il-fenilamina



35 Usando 4-morfolin-4-il-fenilamina (109,1 mg) obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (45,4 mg, 49 %).

Etapa C

40 (4-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-107)



45 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (45,4 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-107) como un sólido amarillo (20 mg, 20 %).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 9,20 (2H, s), 7,68 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,57 (2H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 4,30 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 4,20-4,12 (4H, ma), 3,97-3,88 (8H, ma), 3,74-3,66 (4H, ma), 3,30 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

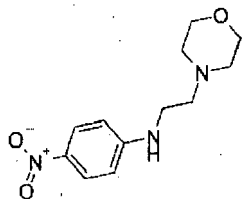
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-108

- 5 [4-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-108)

Etapas A

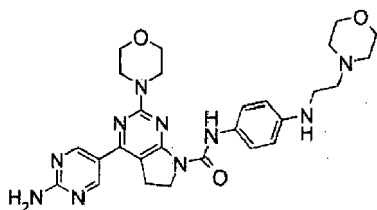
- 10 (2-Morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina



- 15 Usando 1-yodo-4-nitro-benceno (498 mg) en lugar de 1-bromo-3-nitro-benceno, y 2-morfolin-4-il-etilamina (315 μ l) en lugar de morfolina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-105, se obtuvo el compuesto deseado (301,1 mg, 60 %).

Etapas B

- 20 [4-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-108)



- 25 A una disolución en DMF (5 ml) de (2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina (301,1 mg) obtenida en la etapa A, se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (544 mg) y DMAP (18,2 mg), seguido por agitación a 50 °C durante 20 horas. Se añadió agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se retiró por filtración el sulfato de sodio, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-carbámico como un producto en bruto.
- 30

Usando este producto en bruto en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo éster terc-butílico del ácido (4-amino-fenil)-(2-morfolin-4-il-etil)-carbámico como un producto en bruto.

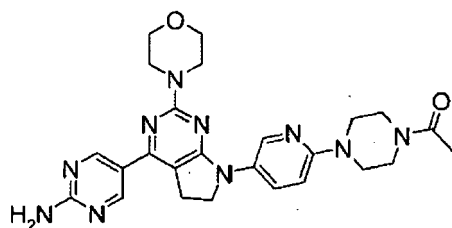
- 35 Usando este producto en bruto en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, y usando bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg), de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-[2-bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-108) como un sólido amarillo (9,3 mg, 9 %).
- 40

¹H-RMN (TFA-d₁) δ : 8,94 (2H, s), 7,50 (2H, d, J=8,6Hz), 7,41 (2H, d, J=8,6Hz), 4,25 (2H, t, J=7,7Hz), 4,15-3,95 (4H, m), 3,94-3,79 (8H, m), 3,76-3,55 (6H, m), 3,22 (2H, t, J=10,8Hz), 3,09 (2H, t, J=7,7Hz).

- 45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-109

- 50 1-(4-{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-109)



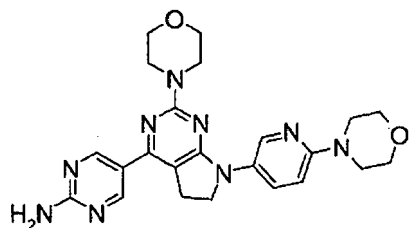
5 Usando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48 y N-acetilpiperazina (59 mg, 0,461 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetil-etilendiamina, de la misma manera que el ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación para obtener un producto en bruto de 1-{4-[5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etanona como un sólido amarillo (120 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-109) como un polvo amarillo (46 mg, 57 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,54 (1H, d, J=2,9Hz), 8,10 (1H, dd, J=2,7, 9,3Hz), 7,05 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=9,2Hz), 4,05 (2H, t, J=8,3Hz), 3,68 (8H, s), 3,49 (8H, m), 3,27 (2H, m), 2,05 (3H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-110

20 5-[2-Morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-110)



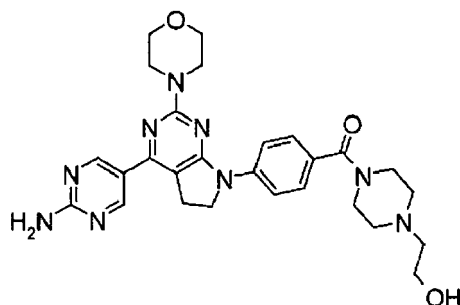
25 Usando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48 y morfolina (40,2 mg, 0,462 mmol) en lugar de N,N,N'-trimetil-etilendiamina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación para obtener un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina como un sólido amarillo (160 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-110) como un polvo amarillo (56 mg, 53 %).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,52 (1H, d, J=2,6Hz), 8,09 (1H, dd, J=2,8, 9,2Hz), 6,72 (1H, d, J=9,3Hz), 5,22 (2H, s), 4,07 (2H, t, J=8,2Hz), 3,83 (12H, s), 3,48 (4H, m), 3,29 (2H, t, J=8,2Hz).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-111

40 {4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-111)



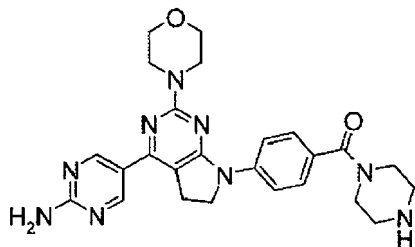
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (70,0 mg, 0,106 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y 1-piperazinetanol (26,0 μ l, 0,212 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como un sólido amarillo (68,1 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-111) como un polvo amarillo (24,7 mg, 44 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,84 (2H, d, J=8,9Hz), 7,47 (2H, d, J=8,9Hz), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, t, J=8,3Hz), 3,88-3,77 (12H, m), 3,66 (2H, t, J=5,3Hz), 3,31 (2H, t, J=8,3Hz), 2,59 (2H, t, J=5,3Hz), 2,60-2,50 (4H, ma), 1,63 (1H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-112

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-112)



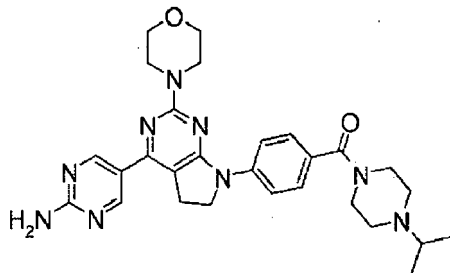
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (70,4 mg, 0,107 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y 1-Boc-piperazina (31,7 mg, 0,170 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoil}-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo (74,2 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-112) como un polvo incoloro (41,4 mg, 80 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,84 (2H, d, J=8,4Hz), 7,47 (2H, d, J=8,4Hz), 5,22 (2H, s), 4,12 (1H, t, J=8,2Hz), 3,89-3,52 (12H, m), 3,31 (2H, t, J=8,2Hz), 2,94-2,87 (4H, ma), 1,58 (1H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-113

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-isopropil-piperazin-1-il]-metanona (D-113)



Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y 1-isopropilpiperazina (30,4 μ l, 0,212 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-isopropil-piperazin-1-il]-metanona como un sólido amarillo (64,4 mg), y luego se

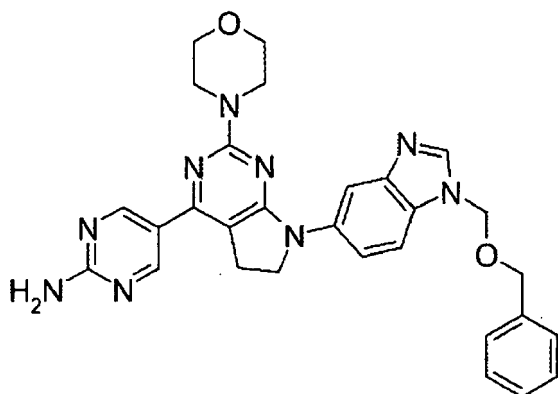
eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-113) como un polvo incoloro (38,7 mg, 69 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,83 (2H, d, J=8,7Hz), 7,48 (2H, d, J=8,7Hz), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, t, J=8,1Hz), 3,89-3,65 (12H, m), 3,31 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,91-2,49 (5H, m), 1,09 (6H, d, J=6,6Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 (M+H)⁺.

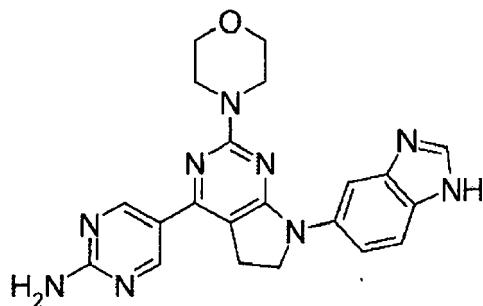
Ejemplo 1-D-114

5-[7-(1-Benciloximetil-1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-114)



Ejemplo 1-D-115

5-[7-(1H-Bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-115)



A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (142 mg) y 1-benciloximetil-5-bromo-1H-bencimidazol (preparado a partir de 5-bromobencimidazol, hidruro de sodio al 60 % en aceite y cloruro de benciloximetilo, 100 mg) en lugar de (3-bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona, de la misma manera que el ejemplo 1-D-25, se obtuvo un producto en bruto de {5-[7-(1-benciloximetil-1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (diclorometano/metanol amoniaco 2 M= de 100/1 a 20/1) para obtener el compuesto deseado (D-114) como un polvo de color marfil (5 mg, 4 %) y el compuesto deseado (D-115) como un polvo de color marfil (22 g, 17 %).

D-114:

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 8,44 (1H, d, J=2,0Hz), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=8,7Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,7, 2,0Hz), 7,40-7,26 (5H, m), 5,57 (2H, s), 5,23 (2,0H, s), 4,44 (2H, s), 4,21 (2H, t, J=8,2Hz), 3,82-3,72 (8H, m), 3,33 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 536 (M+H)⁺.

D-115:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, s), 8,82 (2H, s), 8,17 (1H, sa), 8,12 (1H, sa), 7,95 (1H, sa), 7,62-7,59 (1H, m), 7,07 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,70 (8H, sa), 3,30 (2H, sa).

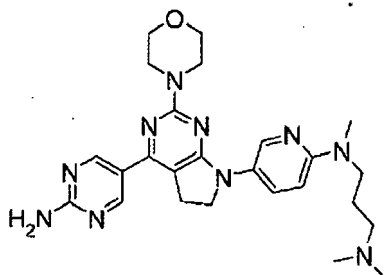
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 1-D-116

$\text{N-}\{5\text{-}[4\text{-}(2\text{-Amino-pirimidin-5-il})\text{-}2\text{-morfolin-4-il-}5,6\text{-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d]}\text{pirimidin-7-il}]\text{-piridin-2-il}\}\text{-N,N',N'}$ -trimetil-propan-1,3-diamina (D-116)

10



Usando $\{5\text{-}[7\text{-}(6\text{-cloro-piridin-3-il})\text{-}2\text{-morfolin-4-il-}6,7\text{-dihidro-}5\text{H-pirrolol}[2,3\text{-d]}\text{pirimidin-4-il}]\text{-pirimidin-2-il}\}\text{-bis-}(4\text{-metoxi-bencil})\text{-amina}$ (200 mg, 0,307 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-48 y N,N,N' -trimetil-1,3-propanodiamina (67 μl , 0,46 mmol) en lugar de N,N,N' -trimetil-etilendiamina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-48, se llevó a cabo la aminación para obtener un producto en bruto de $\text{N-}\{5\text{-}(4\text{-}\{2\text{-}[\text{bis-}(4\text{-metoxi-bencil})\text{-amino}]\text{-pirimidin-5-il})\text{-}2\text{-morfolin-4-il-}5,6\text{-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d]}\text{pirimidin-7-il}]\text{-piridin-2-il}\}\text{-N,N',N'}$ -trimetil-propan-1,3-diamina como un sólido de color amarillo pálido (162 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-116) como un polvo incoloro (67 mg, 57 %).

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,87 (2H, s), 8,35 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 8,04 (1H, dd, $J=2,6, 9,1\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 4,04 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,79 (10H, s), 3,57 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,05 (3H, s), 2,38 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 2,28 (s, 6H).

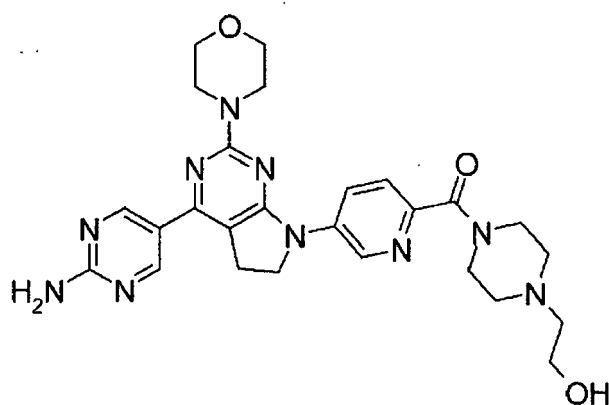
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 1-D-117

$\{5\text{-}[4\text{-}(2\text{-Amino-pirimidin-5-il})\text{-}2\text{-morfolin-4-il-}5,6\text{-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d]}\text{pirimidin-7-il}]\text{-piridin-2-il}\}\text{-[4-}(2\text{-hidroxi-etil})\text{-piperazin-1-il}]\text{-metanona}$ (D-117)

30



Usando $\text{bis-}(4\text{-metoxi-bencil})\text{-[5-}(2\text{-morfolin-4-il-}6,7\text{-dihidro-}5\text{H-pirrolol}[2,3\text{-d]}\text{pirimidin-4-il})\text{-pirimidin-2-il}]\text{-amina}$ (100 mg) y $\{5\text{-}[4\text{-}(2\text{-hidroxi-etil})\text{-piperazin-1-il}]\text{-metanona}$ (70 mg) obtenida de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-79 en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de $\{5\text{-}(4\text{-}\{2\text{-}[\text{bis-}(4\text{-metoxi-bencil})\text{-amino}]\text{-pirimidin-5-il})\text{-}2\text{-morfolin-4-il-}5,6\text{-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d]}\text{pirimidin-7-il}]\text{-piridin-2-il}\}\text{-[4-}(2\text{-hidroxi-etil})\text{-piperazin-1-il}]\text{-metanona}$, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-117) como un polvo amarillo (23 mg, 23 %).

35

40

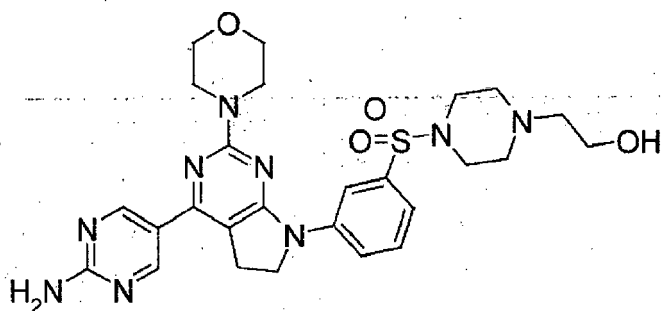
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,37 (1H, dd, $J=8,6, 2,3\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,44 (1H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 4,16 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,74-3,70 (8H, ma), 3,65-3,62 (2H, m), 3,29 (2H, sa), 2,42

(2H, t, J=6,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 533 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 1-D-118

2-(4-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-118)



10

Usando 3-bromo-bencenosulfonil-4-(2-hidroxi-etil)piperazina en lugar de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida del ejemplo 1-D-98, de la misma manera que el ejemplo 1-D-98, se obtuvo un producto en bruto de 2-{4-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-bencenosulfonil]-piperazin-1-il}-etanol, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-118) como un polvo amarillo (14 mg, 13 %).

15

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,73-7,67 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=6,8Hz), 7,12 (2H, s), 4,35 (1H, t, J=5,4 Hz), 4,15 (2H, t, J=7,7Hz), 3,76-3,69 (8H, m), 3,41-3,39 (4H, m), 3,29 (2H, sa), 2,88 (4H, sa), 2,34 (2H, t, J=6,0Hz).

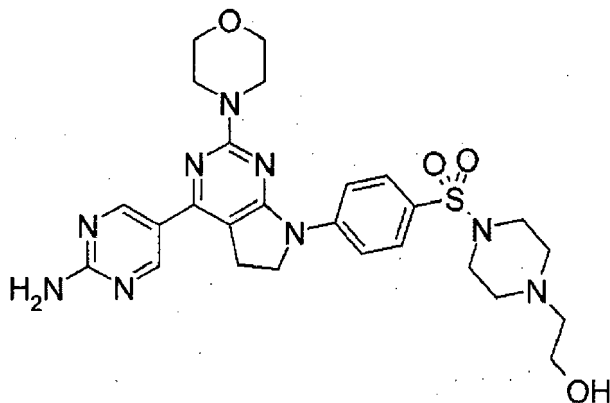
20

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-119

25

2-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-119)



30

Usando 4-bromo-bencenosulfonil-4-(2-hidroxi-etil)piperazina en lugar de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida del ejemplo 1-D-98, de la misma manera que el ejemplo 1-D-98, se obtuvo un producto en bruto de 2-{4-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-bencenosulfonil]-piperazin-1-il}-etanol, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-119) como un polvo amarillo (28 mg, 27 %).

35

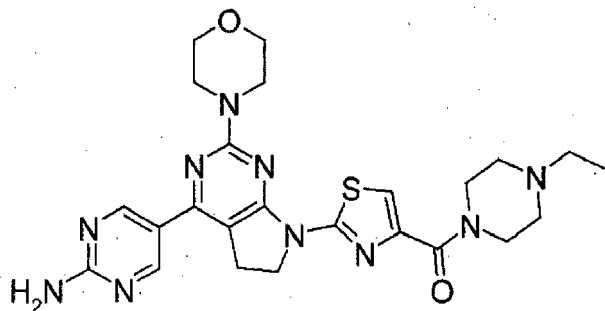
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,12 (2H, d, J=8,7Hz), 7,73 (2H, d, J=8,7Hz), 7,13 (1H, s), 4,36 (1H, t, J=5,4Hz), 4,15 (2H, t, J=8,0Hz), 3,73-3,71 (8H, m), 3,41 (4H, q, J=5,3Hz), 3,28 (2H, sa), 2,86 (4H, sa), 2,35 (2H, t, J=5,9Hz)

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-120

- 5 {2-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-120)



10 (Etapa A)

A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y éster etílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (96 mg), de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico, y luego se dejó que disolución acuosa de NaOH 5 M actuase en THF para obtener ácido 2-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico como un polvo de color marfil (154 mg, 63 %).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,03 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,21 (2H, d, J=8,2Hz), 6,89 (2H, d, J=8,2Hz), 4,34 (2H, t, J=8,2Hz), 3,83-3,81 (8H, m), 3,42 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 667 (M+H)⁺.

(Etapa B)

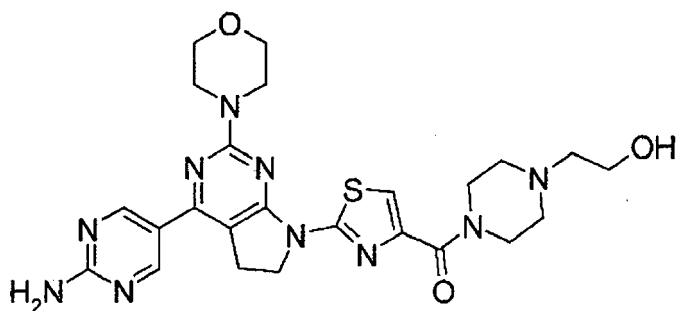
25 A ácido 2-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico (77 mg), N-etilpiperazina (36 μl), WSCI (68 mg), HOBt (48 mg) y trietilamina (48 μl) se dejaron actuar en DMF (3 ml) para obtener un producto en bruto de [2-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-120) como un polvo de color marfil (38 mg, 63 %).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,19 (2H, s), 4,30 (2H, t, J=7,8Hz), 3,82-3,71 (8H, m), 3,61 (4H, sa), 3,38 (2H, sa), 2,41 (4H, sa), 2,35 (2H, q, J=14,5Hz), 1,01 (3H, t, J=7,1Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-121

- 40 {2-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-metanona (D-121)



Usando N-2-hidroxi-etilpiperazina en lugar de N-etilpiperazina en la etapa B del ejemplo 1-D-120, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-120, se obtuvo un producto en bruto de [2-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-121) como un polvo de color marfil (20 mg, 29 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,19 (2H, s), 4,45 (1H, t, J=5,8Hz), 4,30 (2H, t, J=7,6Hz), 3,86-3,68 (8H, m), 3,61 (4H, sa), 3,51 (2H, dd, J=11,9, 5,8Hz), 3,39 (2H, t, J=7,6Hz), 2,48 (4H, sa), 2,43 (2H, m).

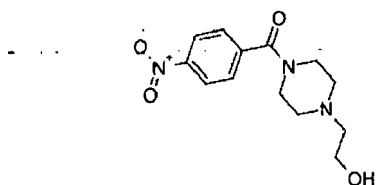
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 539 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-122

{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-122)

Etapa A

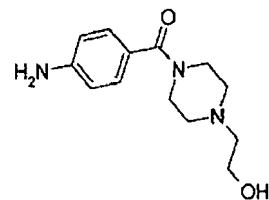
[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-(4-nitro-fenil)-metanona



Usando ácido 4-nitro-benzoico (320 mg) en lugar de ácido 3-nitro-benzoico, y 2-piperazin-1-il-etanol (282 μl) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto.

Etapa B

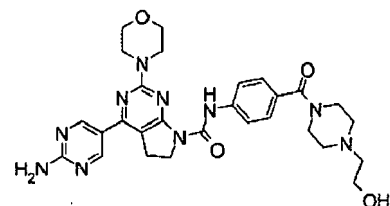
(4-Amino-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona



Usando [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-(4-nitro-fenil)-metanona obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (275 mg, 59 %).

Etapa C

{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-122)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y (4-amino-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (99,7 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Luego se eliminaron los grupos PMB

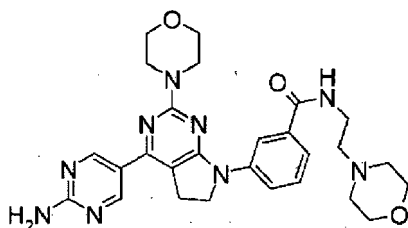
según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-122) como un sólido amarillo (8,8 mg, 8 %).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,21 (2H, s), 7,68 (2H, d, J=8,1Hz), 7,62 (2H, d, J=8,1Hz), 4,53 (2H, t, J=6,6Hz), 4,36-3,83 (16H, ma), 3,69-3,59 (2H, ma), 3,52-3,30 (4H, ma).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-123

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-123)



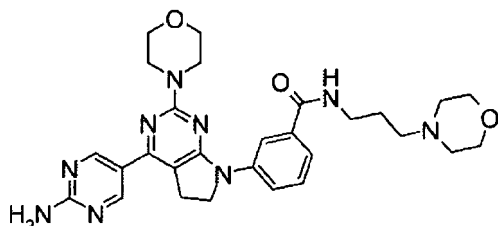
Usando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (69,6 mg, 0,105 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-53 en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y N-(2-aminoetil)morfolina (27,5 mg, 0,211 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de 3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (81,0 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-123) como un polvo amarillo (34,2 mg, 60 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,18 (1H, s), 7,37-7,18 (4H, m), 5,22 (2H, s), 4,21-4,10 (2H, m), 3,92-3,54 (14H, m), 3,36-3,27 (2H, m), 2,67-2,49 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 532 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-124

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-124)



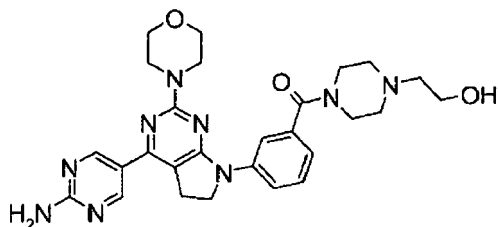
Usando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (69,6 mg, 0,105 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-53 en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y N-(3-aminopropil)morfolina (31,0 μl , 0,212 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de 3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (66,5 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-124) como un polvo incoloro (23,0 mg, 40 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,26 (1H, sa), 8,11 (1H, d, J=7,9Hz), 7,94 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J=7,9, 6,4Hz), 7,40 (1H, d, J=6,4Hz), 5,23 (2H, s), 4,17 (2H, t, J=8,2Hz), 3,90-3,77 (8H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,63-3,54 (2H, m), 3,31 (2H, t, J=8,2Hz), 2,61-2,45 (6H, m), 1,87-1,73 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-125

5 {3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-125)



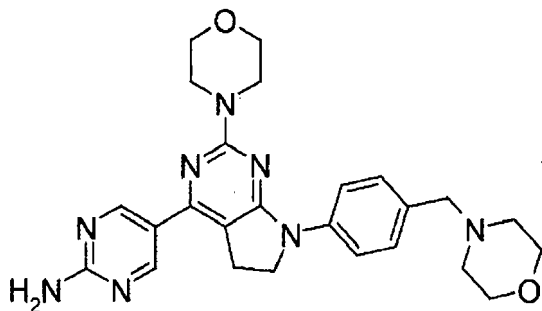
10 Usando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (68,1 mg, 0,103 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-53 en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico, y 1-piperazinetanol (26,0 μ l, 0,211 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19 para obtener un producto en bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como un sólido amarillo (74,4 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-125) como un polvo amarillo (31,7 mg, 58 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,00 (1H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 7,76 (1H, s), 7,42 (1H, dd, $J=8,9, 7,4\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=7,8\text{ Hz}$), 3,87-3,77 (8H, m), 3,73-3,45 (6H, m), 3,30 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,73-2,44 (6H, m), 1,60 (1H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-126

25 5-[2-Morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-126)



30 Usando 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzaldehído (70 mg) y morfolina (14 μ l) en lugar de 1-metilpiperazina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-26, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-126) como un polvo de color marrón pálido (26 mg, 50 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,95 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,09 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,68-3,55 (14H, m), 3,35 (2H, s), 3,19 (2H, s).

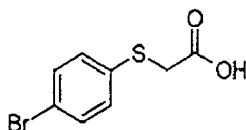
40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-127

45 2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127)

Etapa A

Ácido (4-bromo-fenilsulfanil)-acético

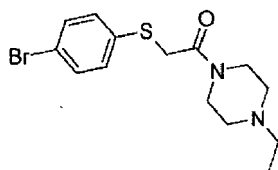


- 5 Se disolvió 4-bromo-fenilamina (172 mg) en disolución acuosa de HCl 1 M (2 ml), y se añadió nitrito de sodio (82,8 mg) a 0 °C. Tras agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió una disolución en metanol de éster metílico del ácido mercaptoacético (127 mg), y se añadió además disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, para ajustar el pH a 5. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se llevó a cabo agitación adicionalmente a 60 °C durante 2 horas. Se extrajo esto con acetato de etilo (10 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio.
- 10 Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=20/1) para obtener éster metílico del ácido (4-bromo-fenilsulfanil)-acético como un producto en bruto. Esto se agitó adicionalmente en 10 ml de metanol y disolución acuosa de NaOH 5 M a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavarse el recipiente de agua con acetato de etilo (30 ml), se añadió disolución acuosa de HCl 1 M para ajustar el pH a 3. Se extrajo esto con acetato de etilo (30 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto deseado como un producto en bruto (151 mg, 62 %).

Etapa B

20

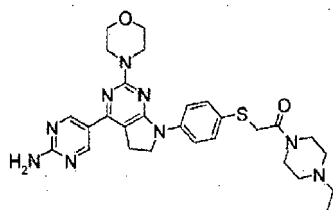
2-(4-Bromo-fenilsulfanil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona



- 25 Usando ácido (4-bromo-fenilsulfanil)-acético (60 mg) obtenido en la etapa A en lugar de ácido 3-nitro-benzoico, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (49 mg, 60 %).

Etapa C

- 30 2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127)



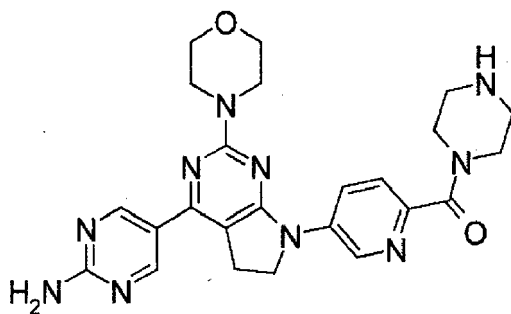
- 35 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (64,7 mg) y 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (49,4 mg) obtenida en la etapa B en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloro-picolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Además, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo el compuesto deseado (D-127) como un sólido marrón (17,5 mg, 29 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,81 (2H, s), 7,80 (2H, d, J=8,7Hz), 7,44 (2H, d, J=8,7Hz), 7,08 (2H, sa), 4,07 (2H, t, J=7,4Hz), 3,89 (2H, s), 3,75-3,65 (8H, ma), 3,51-3,38 (4H, m), 2,38-2,24 (8H, m), 0,99 (3H, t, J=7,1Hz).

- 45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-128

- 50 {5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-128)



5 A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (preparado de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-79, 76 mg), en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico del ejemplo 1-D-08, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-128) como un sólido amarillo (47 mg, 39 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,04 (1H, d, J=2,2Hz), 8,83 (2H, s), 8,36 (1H, dd, J=8,4, 2,2Hz), 7,64 (1H, d, J=8,4Hz), 7,13 (2H, s), 5,76 (1H, d, J=1,2Hz), 4,15 (2H, t, J=7,8Hz), 3,59-3,48 (4H, m), 3,34 (2H, t, J=7,8Hz), 2,79-2,71 (4H, m).

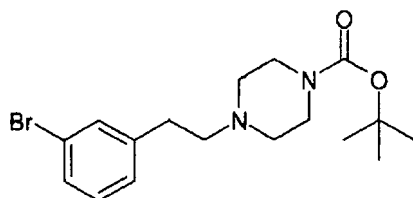
15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 489 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-129

20 5-{2-Morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129)

Etapa A

25 3-(2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-benceno

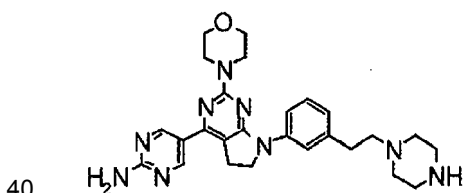


30 A 3-(2-bromo-etil)-1-bromo-benceno (0,15 ml, 1 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (186 mg) y carbonato de potasio (280 mg), se les añadió acetonitrilo (4 ml), seguido por agitación durante 4 días. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo, que se lavó con disolución de cloruro de amonio, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 3-(2-(4-terc-butoxi-carbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-benceno como un aceite incoloro (340 mg, 92 %).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 371 (M+H) $^+$.

Etapa B

5-{2-Morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129)



40 De la misma manera que el ejemplo 1-D-08, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (380 mg) y 3-(2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-

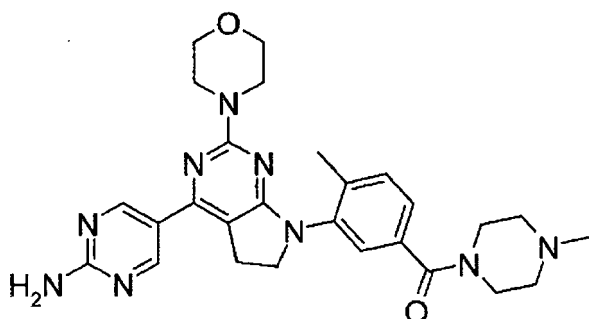
benceno (320 mg) obtenido en la etapa A anterior en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico, se obtuvo un producto en bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina. Usando un producto en bruto (45 mg) de esta 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina como un polvo de color amarillo pálido (2 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,54 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,54 (1H, m), 7,29 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,08 (2H, s), 6,92 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,72 (8H, m), 3,39-2,50 (14H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-130

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-130)



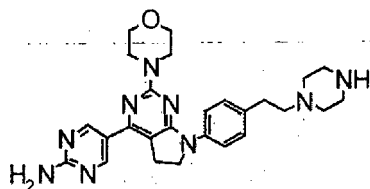
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-bromo-4-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (160 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-130) como un aceite de color amarillo pálido (84 mg, 44 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,32-7,24 (3H, m), 5,49 (2H, s), 3,98 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,68 (16H, s), 3,31 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 2,29 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-131

5-{2-Morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-131)



De la misma manera que el ejemplo 1-D-129, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (590 mg) y 4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-1-bromo-benceno (580 mg) obtenido de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-129 usando 4-(2-bromo-etil)-1-bromo-benceno en lugar de 3-(2-bromo-etil)-1-bromo-benceno, se obtuvo un producto en bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina. Usando un producto en bruto (99 mg) de esta 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (28 mg, 49 %).

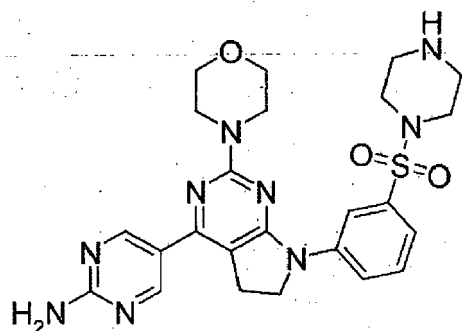
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,80 (2H, s), 7,73 (2H, d, J=8,9Hz), 7,23 (2H, d, J=8,9Hz), 7,07 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=8,6Hz), 3,69 (8H, m), 3,30 (2H, m), 2,69-2,34 (12H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 1-D-132

5-{2-Morfolin-4-il-7-[3-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-132)



10

A partir de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico (preparado a partir de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico, 83 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina del ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-bencenosulfonil]-piperazin-1-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 1 anterior para obtener el compuesto deseado (D-132) como un polvo amarillo (32 mg, 33 %).

15

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,95 (1H, sa), 8,83 (2H, s), 7,83-7,81 (1H, m), 7,68-7,66 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=6,4Hz), 7,13 (2H, s), 5,76 (1H, s), 4,15 (2H, t, J=7,7Hz), 3,76-3,69 (8H, m), 3,37 (1H, sa), 2,87-2,75 (8H, m).

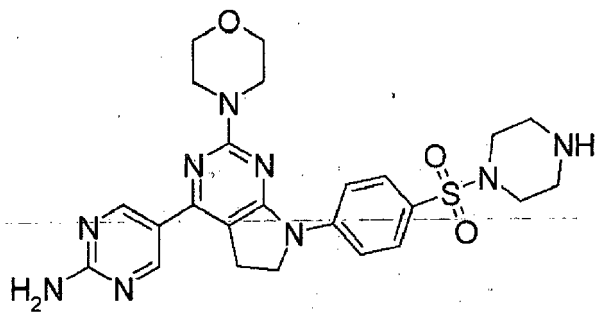
20

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-133

25

5-{2-Morfolin-4-il-7-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-133)



30

A partir de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico (preparado a partir de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico, 83 mg) en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(3-bromo-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico del ejemplo 1-D-132, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-bencenosulfonil]-piperazin-1-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-133) como un polvo amarillo (50 mg, 46 %).

35

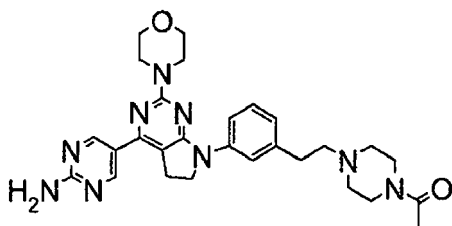
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,12 (2H, d, J=9,1Hz), 7,72 (2H, d, J=8,7Hz), 7,13 (2H, s), 5,76 (1H, d, J=13Hz), 4,14 (2H, t, J=7,6Hz), 3,75-3,69 (8H, m), 3,36 (2H, sa), 2,77-2,70 (8H, m).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-134

1-[4-(2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-134)



5

Se agitó un producto en bruto (195 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina obtenida en la etapa B del ejemplo 1-D-129 en una disolución en ácido acético de ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción sobre disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y luego se retiró por filtración el sulfato de sodio. Se concentró el filtrado a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido incoloro (160 mg, 94 %).

15

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 728 (M+H)⁺.

Se disolvió este producto en bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina en diclorometano (2 ml), y se añadieron cloruro de acetilo (0,015 ml) y trietilamina (0,03 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, seguido por eliminación por destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un aceite incoloro (85 mg, 100 %). Usando este producto en bruto (85 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 1-[4-(2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona como un polvo incoloro (48 mg, 83 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,80 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,07 (2H, s.a), 6,89 (1H, m), 4,05 (2H, m), 3,68 (8H, m), 3,41-3,30 (6H, m), 2,73-2,36 (8H, m), 1,98 (3H, s).

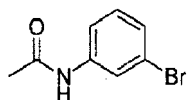
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-135

[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-135)

Etapa A

N-(3-Bromo-fenil)-acetamida

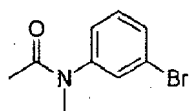


A una disolución en diclorometano (15 ml) de 3-bromoanilina (1 g), se le añadió anhídrido acético (659 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se lavó esto con agua (20 ml), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó esto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=200/1) para obtener el compuesto deseado (1,19 g, 96 %).

50

Etapa B

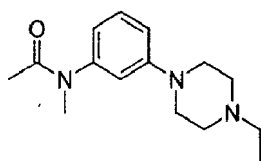
N-(3-Bromo-fenil)-N-metil-acetamida



5 A una disolución en DMF (15 ml) de N-(3-bromo-fenil)-acetamida (1,19 g) obtenida en la etapa A, se le añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite (279 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto, se le añadió yoduro de metilo (434 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. A esto, se le añadió agua (30 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (30 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se retiró por filtración el sulfato de sodio, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=200/1) para obtener el compuesto deseado (1,20 g, 94 %).

10 Etapa C

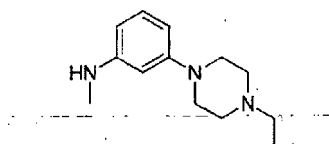
N-[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida



15 A una disolución en DMF (2,5 ml) de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (114 mg) obtenida en la etapa B, acetato de paladio (1,1 mg), S-Phos (4,1 mg) y fosfato de potasio (212,3 mg), se le añadió 1-etilpiperazina (76,2 μ l), y luego se desgasificó la mezcla con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 °C durante 5 horas, seguido por adición de agua (10 ml), que se extrajo con acetato de etilo (10 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. 20 Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 20/1 a 10/1) para obtener el compuesto deseado (104,9 mg, 80 %).

25 Etapa D

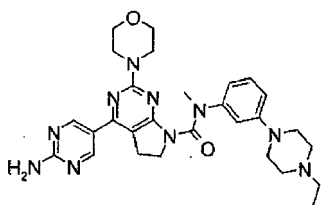
[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina



30 A N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida (104,9 mg) obtenida en la etapa C, se le añadieron agua (2 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml), seguido por agitación a 80 °C durante 8 horas. A esto, se le añadió disolución acuosa de NaOH 5 M, para ajustar el pH a 9, seguido por extracción con acetato de etilo (10 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se retiró por filtración el sulfato de sodio, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 20/1 a 10/1) para obtener el compuesto deseado (76,1 mg, 86 %). 35

Etapa E

40 [3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-135)



45 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina (52,6 mg) obtenida en la etapa D en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [3-(4-etil-piperazin-1-il)-

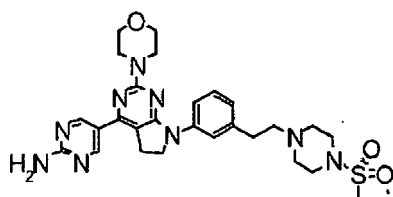
fenil]-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Además, usando este compuesto (125 mg), se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-135) como un sólido amarillo (54 mg, 53 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, s), 7,18 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 6,80-6,68 (3H, m), 5,22 (2H, sa), 3,84 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,80-3,71 (8H, ma), 3,42 (3H, s), 3,19-3,13 (4H, ma), 3,06 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$); 2,60-2,54 (4H, ma), 2,46 (2H, q, $J=7,3\text{Hz}$), 1,12 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-136

15 5-(7-{3-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-136)



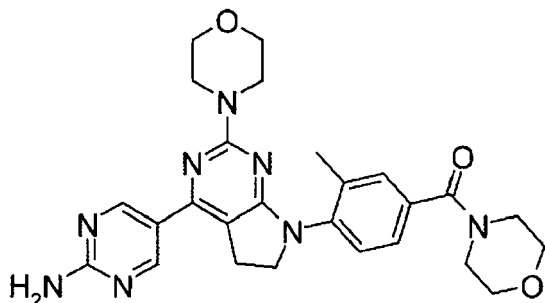
20 De la misma manera que el ejemplo 1-D-134, usando un producto en bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina obtenida en el ejemplo 1-D-134 y cloruro de metanosulfonilo (0,017 ml) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo un producto en bruto de 5-(7-{3-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido de color amarillo pálido (82 mg, 93 %). Usando este producto en bruto (82 mg) de 5-(7-{3-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-(7-{3-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (28 mg, 49 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,79 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,07 (2H, s.a), 6,90 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,69 (8H, m), 3,32-3,10 (6H, m), 2,86 (3H, s) 2,76-2,48 (8H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-137

35 {4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-137)



40 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (159 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-137) como un polvo marrón (58 mg, 62 %).

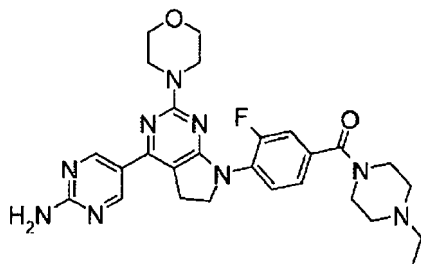
45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,37 (1H, s), 7,27 (2H, d, $J=0,5\text{Hz}$), 5,40 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,69

(16H, s), 3,32 (2H, t, J=8,2Hz), 2,29 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 (M+H)⁺

5 Ejemplo 1-D-138

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-138)



10

Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (65,6 mg, 0,0968 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-21 y N-etilpiperazina (24,6 μl, 0,194 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, y se obtuvo un producto en bruto de {4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (64,2 mg). Luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-138) como un polvo amarillo (39,2 mg, 76 %).

15

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (2H, s), 7,87 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,32-7,24 (2H, m), 6,67 (2H, sa), 4,19 (2H, t, J=8,1Hz), 3,76-3,73 (8H, m), 3,32 (2H, q, J=7,4Hz), 3,12 (2H, t, J=8,1Hz), 2,21-2,17 (8H, m), 1,41 (3H, t, J=7,4Hz).

20

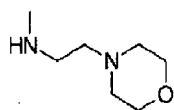
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 534 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1-D-139

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139)

30 Etapa A

Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina



35

A una disolución en diclorometano (25 ml) de N-(2-aminoetil)morfolina enfriada con hielo (690 mg, 5,30 mmol), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,27 g, 5,83 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml), y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y salmuera. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración el sulfato de sodio, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etil)-carbámico como un líquido amarillo (1,22 g).

40

Se disolvió esto en DMF (20 ml), y bajo enfriamiento con hielo se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite (640 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, y se añadió yoduro de metilo (396 μl, 6,36 mmol), seguido por agitación durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y salmuera (30 mlx5). Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración el sulfato de sodio, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido metil-(2-morfolin-4-il-etil)-carbámico como un líquido amarillo (1,50 g).

45

50

Se disolvió esto en TFA (20 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se adsorbió el residuo en resina SCX, y se lavó con metanol (50 ml), seguido por elución con disolución de metanol amoniacal 2 M. Se concentró el eluato a presión reducida para obtener metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina como un líquido amarillo (608 mg, 80 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,80-3,57 (4H, m), 3,71 (2H, t, $J=4,5\text{Hz}$), 2,74-2,27 (10H, m).

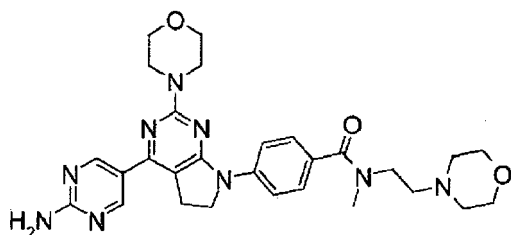
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 145 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Etapa B

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139)

10



Usando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (29,8 mg, 0,206 mmol) obtenida en la etapa A en lugar de 3-(aminometil)piridina, y ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (68,1 mg, 0,103 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (70,2 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-139) como un polvo amarillo (42,0 mg, 75 %).

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,92 (2H, s), 7,85 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,57 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 5,98 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 4,04-3,75 (14H, m), 3,41-3,30 (2H, m), 3,31 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 1,78-1,74 (4H, ma).

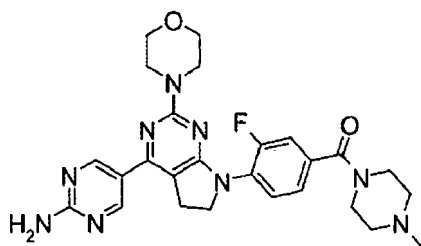
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 1-D-140

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-140)

30



Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (65,6 mg, 0,0968 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-21 y N-metilpiperazina (20,9 μl , 0,194 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, se obtuvo un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (85,0 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-140) como un polvo amarillo (25,0 mg, 50 %).

35

40

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,80 (1H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 7,28-7,20 (2H, m), 5,27 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,82-3,79 (8H, m), 3,31 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,52-2,39 (4H, m), 2,34 (3H, s), 1,72-1,66 (4H, m).

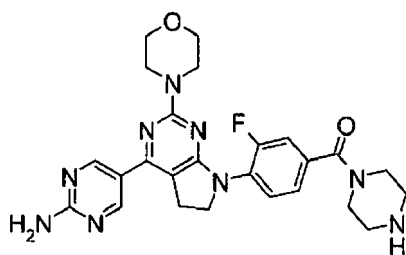
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45

Ejemplo 1-D-141

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-141)

50



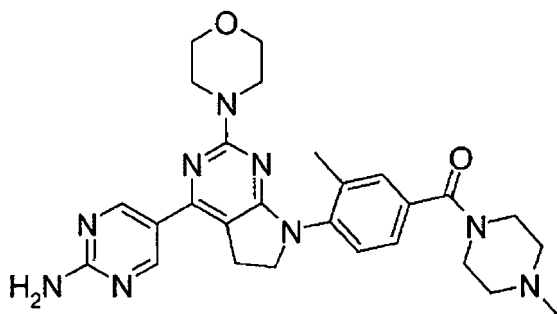
Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (65,6 mg, 0,0968 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-21 y 1-Boc-piperazina (36,1 mg, 0,194 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoil}-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo (89,9 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-141) como un polvo amarillo (29,6 mg, 60 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,80 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 7,27-7,20 (2H, m), 5,27 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,92-3,50 (12H, m), 3,31 (2H, t, $J=8,2\text{ Hz}$), 3,01-2,86 (4H, m), 1,76 (1H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-142

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-142)



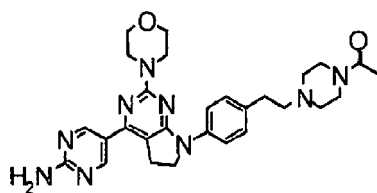
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (167 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-142) como un polvo de color amarillo pálido (25 mg, 26 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,27 (2H, s), 5,37 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,69 (16H, sa), 3,32 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,35 (3H, s), 2,29 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-143

1-[4-(2-[4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-143)



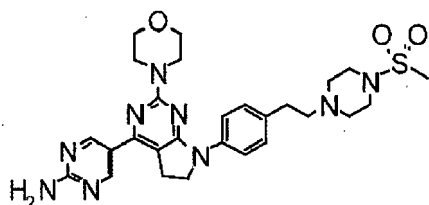
De la misma manera que el ejemplo 1-D-134, usando un producto en bruto (627 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina obtenida en el ejemplo 1-D-131, se obtuvo un producto en bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido incoloro (480 mg, 87 %). Usando un producto en bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, se llevó a cabo acetilación de la misma manera que el ejemplo 1-D-134 para obtener un producto en bruto (88 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina. Usando un producto en bruto (84 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 1-[4-(2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-etanona como un polvo incoloro (39 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,74 (2H, d, J=8,4Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4Hz), 7,06 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=8,9Hz), 3,69 (8H, m), 3,43-3,25 (6H, m), 2,75-2,36 (8H, m), 1,98 (3H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-144

5-(7-{4-[2-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-144)



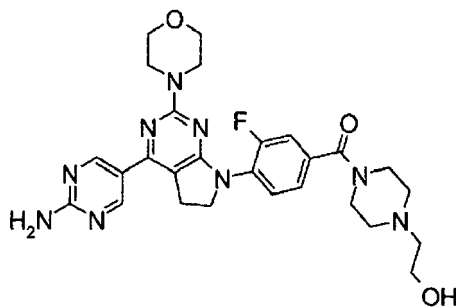
De la misma manera que el ejemplo 1-D-143, usando un producto en bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina obtenida en el ejemplo 1-D-143 y cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo un producto en bruto de 5-(7-{4-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido incoloro (88 mg, 100 %). Usando un producto en bruto (88 mg) de 5-(7-{4-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-(7-{4-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (26 mg, 43 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 7,73 (2H, d, J=8,4Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4Hz), 7,05 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=7,8Hz), 3,68 (8H, m), 3,31-3,07 (6H, m), 2,86 (3H, m) 2,74-2,48 (8H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 566 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-145

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-145)



Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (70,4 mg, 0,104 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-21 y 1-piperazinanol (25,5 μl ,

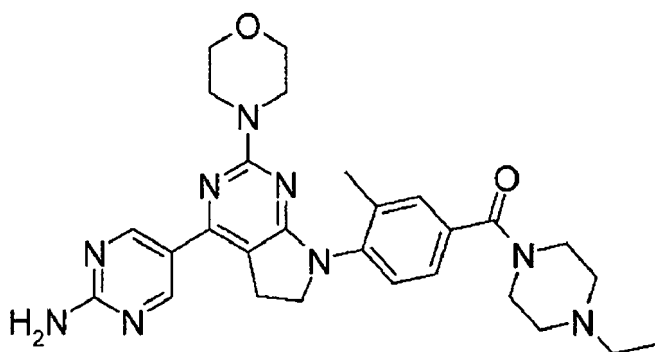
0,208 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21 para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como un sólido amarillo (83,2 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-145) como un polvo amarillo (24,5 mg, 43 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,81 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,38-7,03 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,84-3,63 (14H, m), 3,32 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,73-2,30 (4H, m), 2,61 (4H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 1,64 (1H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-146

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(etil-piperazin-1-il)-metanona (D-146)



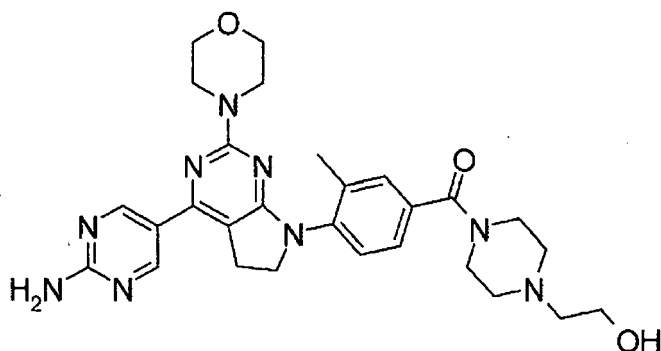
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-[4-(etil-piperazin-1-il)-metanona (162 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-[4-(etil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-146) como un polvo de color amarillo pálido (25 mg, 12 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,27 (2H, s), 5,33 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,69 (16H, sa), 3,32 (2H, t, $J=8,2\text{ Hz}$), 2,48 (2H, dd, $J=14,3, 7,2\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 1,12 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-147

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-147)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (168 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior

para obtener el compuesto deseado (D-147) como un polvo de color amarillo pálido (28 mg, 28 %).

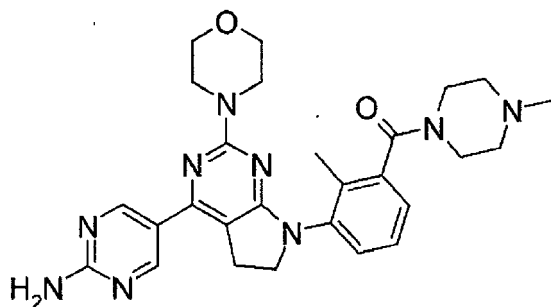
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,37 (1H, s), 7,27 (2H, s), 5,40 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,69 (18H, sa), 3,32 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,67 (2H, dd, $J=10,3, 5,4\text{Hz}$), 2,29 (3H, s).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-148

10 {3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-148)



15 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-bromo-2-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (174 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-148) como un polvo de color amarillo pálido (54 mg, 56 %).

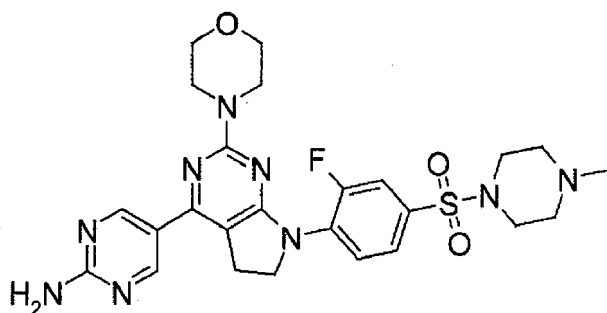
20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,29-7,28 (2H, m), 7,13 (1H, dd, $J=5,0, 3,0\text{Hz}$), 5,43 (2H, s), 3,96 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,67 (18H, sa), 3,33 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 2,19 (3H, s).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-149

30 5-{7-[2-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-149)



35 Usando 1-(4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo y N-metilpiperazina, 68 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-149) como un polvo amarillo (50 mg, 46 %).

40

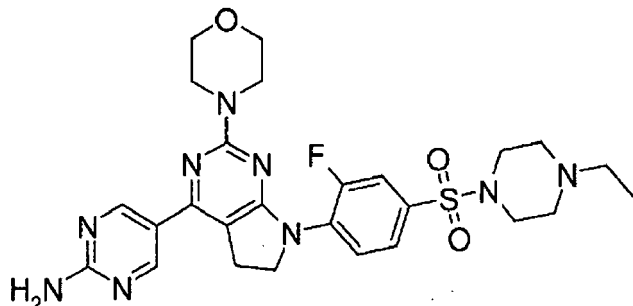
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,05 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J=11,4, 1,9\text{Hz}$), 7,59 (1H, dd, $J=8,7, 1,9\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,17 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,63 (8H, sa), 3,36 (2H, sa), 2,96 (4H, sa), 2,36 (4H, sa), 2,15 (3H, s).

45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-150

5-{7-[4-(4-Etil-piperazin-1-sulfonyl)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-150)

5



Usando 1-(4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonyl)-4-etil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonylo y N-etilpiperazina, 71 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonyl)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-150) como un polvo amarillo (76 mg, 71 %).

10

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,06 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 7,62 (2H, ddd, $J=17,7, 10,0, 1,8\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,17 (2H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 3,40-3,33 (8H, m), 3,31 (2H, sa), 2,95 (4H, sa), 2,42 (4H, sa), 2,31 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 0,94 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$).

15

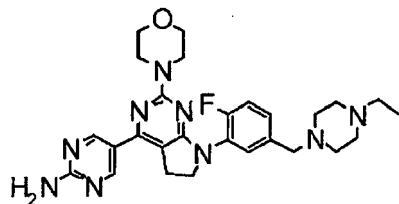
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 570 (M+H) $^+$.

20

Ejemplo 1-D-151

5-{7-[5-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-151)

25



De la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-26, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (215 mg) y 4-fluoro-3-bromo-benzaldehído (113 mg) en lugar de 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano, se obtuvo un producto en bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-fluoro-benzaldehído como un sólido incoloro (260 mg). Usando un producto en bruto (130 mg) de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-fluorobenzaldehído, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-26, usando 1-etilpiperazina (0,05 ml) en lugar de 1-metilpiperazina, se obtuvo un producto en bruto de 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido incoloro (57 mg). Usando un producto en bruto (57 mg) de 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (26 mg, 68 %).

30

35

40

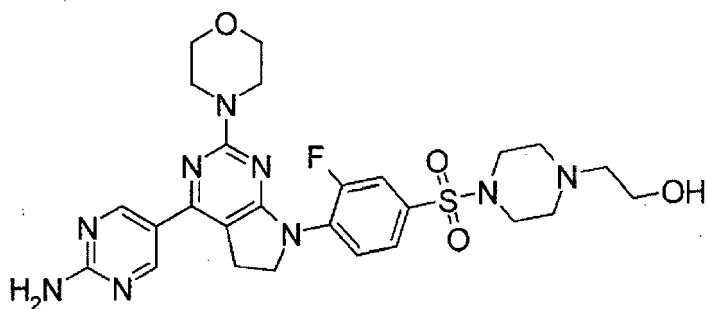
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 8,89 (2H, s), 7,62 (1H, m), 7,15-7,04 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 3,74 (8H, s), 3,30 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 2,50-2,38 (10H, m), 1,08 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

45

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 520 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-152

2-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-bencenosulfonyl}-piperazin-1-il)-etanol (D-152)



5 Usando 2-[4-(4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etanol (preparado a partir de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo y 2-piperazin-1-il-etanol, 74 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de (2-{4-[4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-bencenosulfonil]-piperazin-1-il}-etanol, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 1 para obtener el compuesto deseado (D-152) como un polvo amarillo (68 mg, 63 %).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,06 (1H, t, J=8,1Hz), 7,65 (1H, d, J=11,0Hz), 7,59 (1H, d, J=8,1Hz), 7,12 (2H, s), 4,17 (2H, t, J=5,9Hz), 3,63 (8H, sa), 3,43 (2H, t, J=5,9Hz), 3,33 (4H, sa), 2,94 (4H, sa), 2,36 (2H, t, J=6,1Hz).

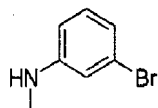
15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 586 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-153

20 {3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-153)

Etapa A

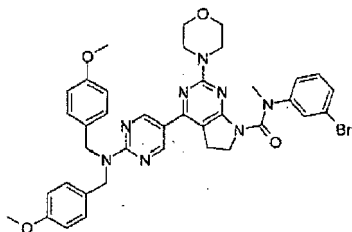
(3-Bromo-fenil)-metil-amina



25 Usando N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (228 mg) obtenida en la etapa B del ejemplo 1-D-135 en lugar de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (167 mg, 90 %).

30 Etapa B

35 (3-Bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico

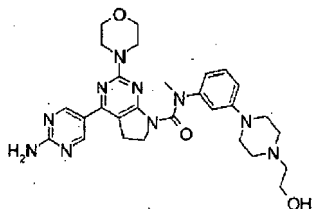


40 A una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (324 g) en diclorometano (3,0 ml), se le añadió piridina (194 μl), seguido por enfriamiento hasta 0 °C. A la mezcla resultante, se le añadió trifosgeno (356 g), y luego se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y luego se disolvió el residuo en diclorometano (2,0 ml). Se añadió esto a una disolución de (3-bromo-fenil)-metil-amina (134 mg) obtenida en la etapa A en diclorometano (2,0 ml), seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml), seguido por que se hizo pasar a través de un tubo de Whatman, y se eliminó por destilación el disolvente a presión

reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 200/1 a 100/1) para obtener el compuesto deseado (204 mg, 45 %).

Etapa C

5 {3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-153)



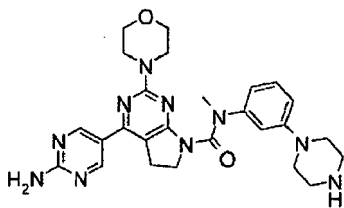
10 A una disolución en DMF (2,0 ml) de (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (70,5 mg) obtenida en la etapa B, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (4,3 mg), S-Phos (3,8 mg) y fosfato de potasio (39,8 mg), se le añadió 2-piperazin-1-il-etanol (23 μ l), y se desgasificó con irradiación de ultrasonidos. Tras agitarse esto a 100 °C durante 4 horas, se
15 añadió agua (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener {3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener
20 el compuesto deseado (D-153) como un sólido incoloro (7,2 mg, 14 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,71 (2H, s), 7,14-7,06 (2H, m), 6,84-6,80 (1H, ma), 6,71-6,64 (2H, m), 3,85 (2H, t, J=7,7Hz), 3,65-3,59 (8H, ma), 3,54-3,47 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, ma), 2,51-2,49 (4H, ma), 2,40 (2H, t, J=6,3Hz).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-154

30 Metil-(3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-154)



35 Usando (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (70,5 mg) y N-Boc-piperazina (34,9 mg) en lugar de 2-piperazin-1-il-etanol, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-153, se obtuvo éster terc-butílico del ácido 4-{3-[(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-metil-amino]-fenil]-piperazin-1-carboxílico como un producto en bruto. Además, se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-154) como un sólido amarillo (37,9 mg,
40 78 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,71 (2H, s), 7,14-7,06 (3H, m), 6,82-6,78 (1H, m), 6,71-6,62 (2H, ma), 3,84 (2H, t, J=8,1Hz), 3,67-3,57 (8H, ma), 3,34 (3H, s), 3,08 (2H, t, J=8,1Hz), 3,01-2,93 (4H, ma), 2,83-2,75 (4H, ma).

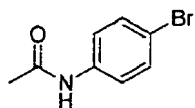
45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 517 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-155

50 [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-155)

Etapa A

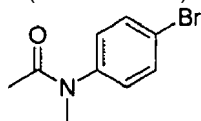
N-(4-Bromo-fenil)-acetamida



- 5 Usando 4-bromoanilina (1 g) en lugar de 3-bromoanilina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (1,15 g, 93 %).

Etapa B

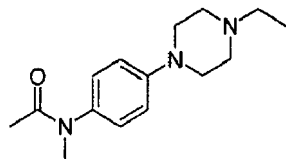
- 10 N-(4-Bromo-fenil)-N-metil-acetamida



- 15 Usando N-(4-bromo-fenil)-acetamida (1,15 g) obtenida en la etapa A en lugar de N-(3-bromo-fenil)-acetamida, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (1,19 g, 96 %).

Etapa C

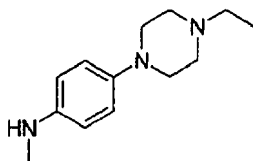
- 20 N-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida



- 25 Usando N-(4-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (114 mg) obtenida en la etapa B en lugar de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (84,3 mg, 65 %).

Etapa D

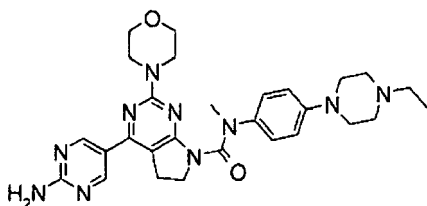
- 30 [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina



- 35 Usando N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida (84,3 mg) obtenida en la etapa C en lugar de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (51,7 mg, 73 %).

Etapa E

- 40 [4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-155)



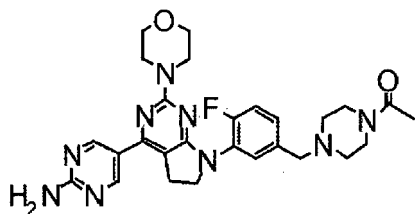
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina (51,7 mg) obtenida en la etapa D en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-155) como un sólido incoloro (54,8 mg, 50 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, s), 7,17-7,06 (4H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 3,79 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,69-3,60 (8H, ma), 3,27 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, ma), 2,48-2,42 (4H, ma), 2,33 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 1,01 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 545 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-156

1-(4-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-bencil}-piperazin-1-il)-etanona (D-156)



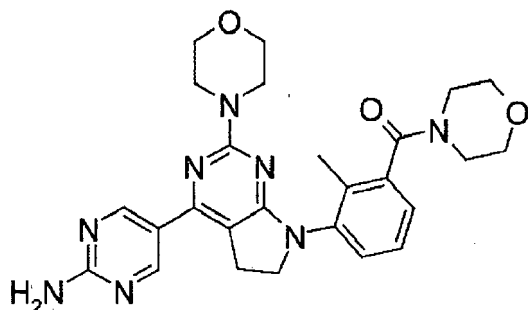
De la misma manera que el ejemplo 1-D-151, usando un producto en bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-fluoro-benzaldehído (130 mg) y 1-acetilpiperazina (50 mg) en lugar de 1-etilpiperazina, se obtuvo un producto en bruto de 5-{7-[5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluorofenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un sólido incoloro (63 mg). Usando el producto en bruto (63 mg) de 5-{7-[5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluorofenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 1-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-bencil}-piperazin-1-il)-etanona como un polvo incoloro (30 mg, 70 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,63 (1H, m), 7,25-7,06 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 3,74 (8H, s), 3,62-3,28 (6H, m), 2,42-2,39 (4H, m), 2,08 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 534 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-157

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-157)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-bromo-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (164 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-157) como un polvo de color marrón pálido (50 mg, 54 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,30-7,28 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J=5,6, 3,3\text{Hz}$), 5,59 (2H, s), 3,86-3,76 (2H, m), 3,67 (14H, s), 3,32 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,20 (3H, s).

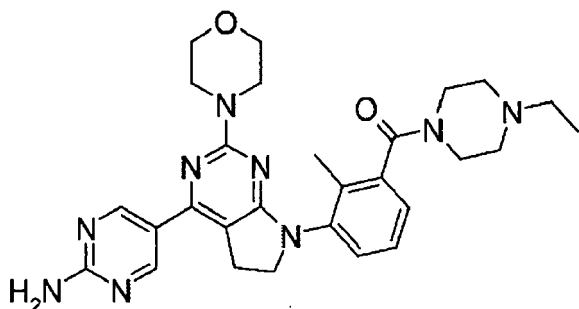
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 1-D-158

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-158)

10



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-bromo-2-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (156 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-158) como un polvo de color amarillo pálido (53 mg, 54 %).

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,29-7,28 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J=5,8, 3,1\text{Hz}$), 5,62 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 3,67 (16H, s), 3,32 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,45 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 2,19 (3H, s), 1,10 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

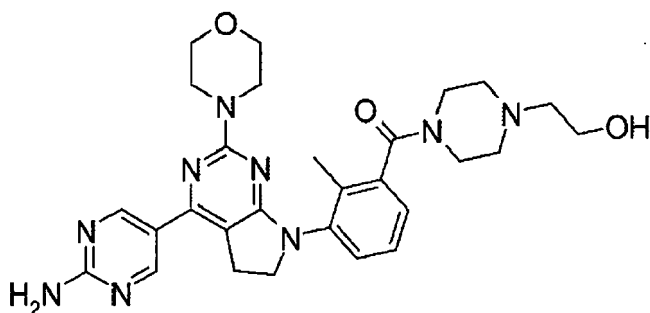
20

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-159

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-159)

25



30

Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-bromo-2-metil-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (188 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-159) como un polvo de color amarillo pálido (23 mg, 23 %).

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,30-7,28 (1H, m), 7,13 (2H, dd, $J=5,7, 3,2\text{Hz}$), 5,42 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J=4,5\text{Hz}$), 3,67 (24H, s), 3,33 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 2,60 (2H, q, $J=5,3\text{Hz}$), 2,20 (3H, s).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

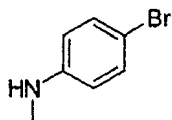
Ejemplo 1-D-160

Metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-160)

5

Etapa A

(4-Bromo-fenil)-metil-amina



10

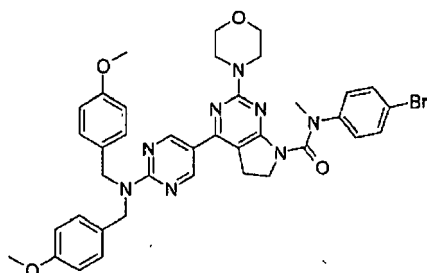
Usando N-(4-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (228 mg) obtenida en la etapa B del ejemplo 1-D-155 en lugar de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (180 mg, 97 %).

15

Etapa B

(4-Bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico

20



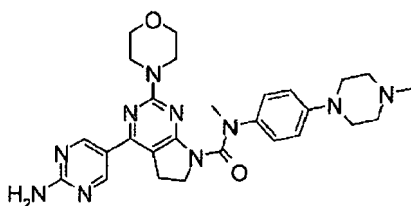
25

Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (324 g) y (4-bromo-fenil)-metil-amina (134 mg) obtenida en la etapa A en lugar de (3-bromo-fenil)-metilamina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-153, se obtuvo el compuesto deseado (363 mg, 81 %).

Etapa C

Metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-160)

30



35

Usando (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (121 mg) obtenida en la etapa B en lugar de (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y 1-metil-piperazina (35,7 μ l) en lugar de 2-piperazin-1-il-etanol, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-153, se obtuvo un producto en bruto de metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-160) como un sólido marrón (54 mg, 63 %).

40

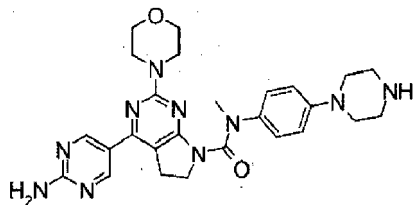
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,71 (2H, s), 7,16-7,06 (4H, m), 6,85 (2H; d, J=8,9Hz), 3,79 (2H, t, J=8,0Hz), 3,69-3,60 (8H, ma), 3,27 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, ma), 2,44-2,36 (3H, ma), 2,19 (3H, s).

45

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 531 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-161

Metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-161)



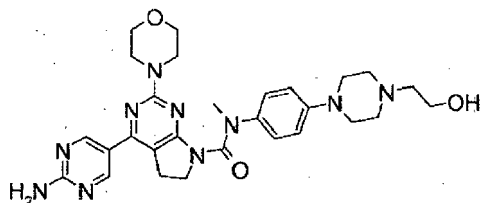
Usando (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (121 mg) obtenida en la etapa B del ejemplo 1-D-160 en lugar de (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y N-Boc-piperazina (60 mg) en lugar de 2-piperazin-1-il-etanol, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-153, se obtuvo un producto en bruto de metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-161) como un sólido amarillo (56,1 mg, 67 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, s), 7,16-7,05 (4H, m), 6,83 (2H, d, J=9,1Hz), 3,78 (2H, t, J=8,1Hz), 3,70-3,60 (8H, ma), 3,27 (3H, s), 3,07 (2H, t, J=8,1Hz), 3,02-2,95 (4H, ma), 2,82-2,75 (4H, ma).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 517 (M+H) $^+$.

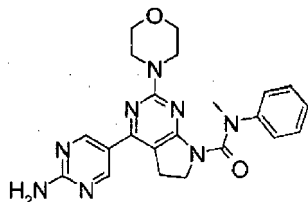
Ejemplo 1-D-162

{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-162)



Ejemplo 1-D-163

Metil-fenil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-163)



Usando (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (121 mg) obtenida en la etapa B del ejemplo 1-D-160 en lugar de (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-153, se obtuvo un producto en bruto de {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-162) como un sólido incoloro (17,1 mg, 38 %) y el compuesto deseado (D-163) como un sólido incoloro (15,4 mg, 11 %).

D-162: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, s), 7,16-7,07 (4H, m), 6,84 (2H, d, J=9,1Hz), 3,79 (2H, t, J=7,9Hz), 3,70-3,59 (8H, ma), 3,27 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, ma), 2,52-2,49 (6H, ma), 2,40 (2H, t, J=6,3Hz).

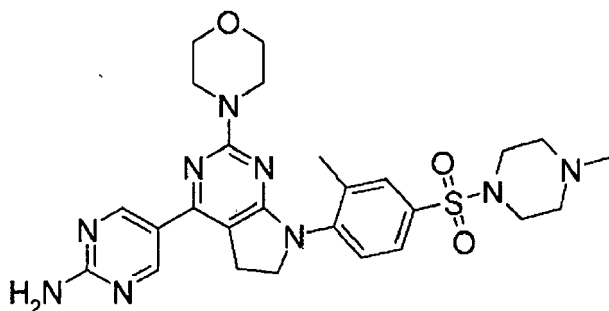
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 (M+H)⁺.

D-163: ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,71 (2H, s), 7,32-7,27 (4H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 7,11-7,08 (2H, m), 3,87 (2H, t, J=8,2Hz), 3,64-3,59 (8H, ma), 3,35 (3H, s), 3,09 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 433 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-164

5-{7-[2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-164)



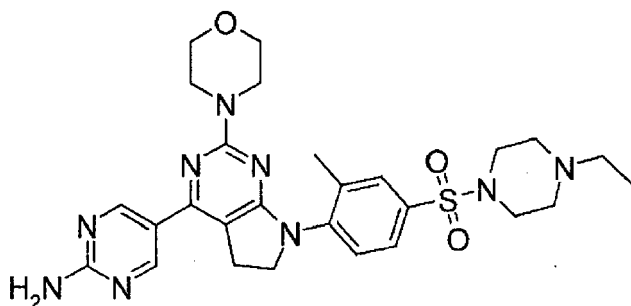
Usando 1-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo y N-metilpiperazina, 68 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxibencil)-(5-{7-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-164) como un polvo amarillo (64 mg, 63 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,08 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=8,1Hz), 3,56 (2H, sa), 3,42-3,31 (8H, m), 2,93 (4H, s), 2,35 (4H, sa), 2,32 (3H, s), 2,14 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-165

5-{7-[4-(4-Etil-piperazin-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-165)



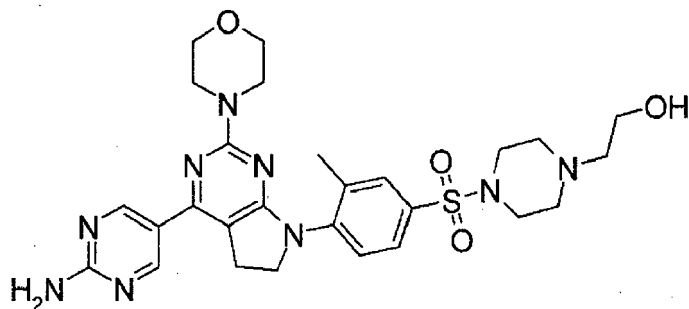
Usando 1-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-4-etilpiperazina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo y N-etilpiperazina, 71 mg) en lugar de 1-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-164, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxibencil)-amina, y se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-165) como un polvo amarillo (77 mg, 73 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,59 (2H, s), 7,08 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,56 (8H, sa), 3,34 (2H, sa), 2,92 (4H, sa), 2,41 (4H, sa), 2,32 (3H, s), 2,29 (2H, q, J=7,1Hz), 0,93 (3H, t, J=7,1Hz)

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-166

- 5 2-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-166)



- 10 Usando 2-[4-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etanol (preparado a partir de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo y 2-piperazin-1-il-etanol, 74 mg) en lugar de 1-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-164, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-166) como un polvo amarillo (35 mg, 33 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,59 (2H, s), 7,08 (2H, s), 4,39 (1H, t, J=5,4Hz), 4,05 (2H, t, J=8,2Hz), 3,56 (8H, s), 3,42 (2H, dd, J=11,9, 5,4Hz), 3,34 (2H, sa), 2,34 (2H, dd, J=11,9, 5,4Hz), 2,32 (3H, s).

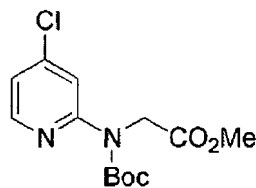
- 20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-167

- 25 2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-amino}-etanol (D-167)

Etapa A

Éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil-(4-cloro-piridin-2-il)-amino]-acético



- 30 A una suspensión en DMF (1 ml) de éster terc-butílico del ácido (4-cloro-piridin-2-il)-carbámico (100 mg, 0,437 mmol), se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 68 mg) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió éster metílico del ácido bromoacético (0,19 ml, 2,06 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo (20 mlx2). Se combinaron las fases orgánicas, y se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se retiró por filtración el sulfato de magnesio, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=10:1), para obtener éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil-(4-cloro-piridin-2-il)-amino]-acético como un líquido incoloro (380 mg, 97 %).

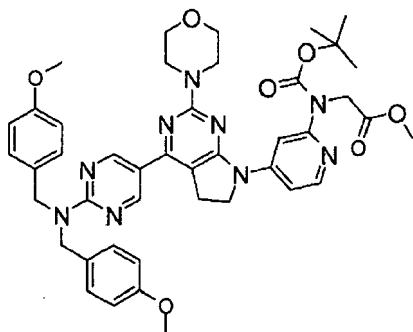
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,18 (1H, d, J=5,3Hz), 8,01 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=1,9Hz, 5,3Hz), 4,73 (2H, s), 3,75 (3H, s), 1,53 (9H, s).

- 45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 201 (M-100)⁺.

Etapa B

- 50 Éster metílico del ácido {[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-

d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-terc-butoxicarbonil-amino}-acético



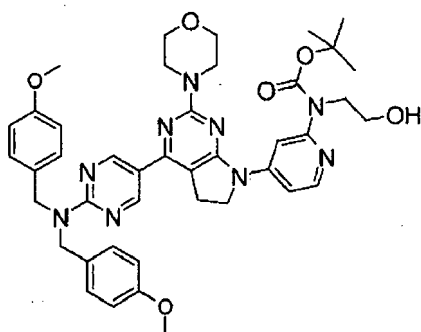
5 Se sometió a desaireación una disolución en DMF (4 ml) de éster metílico del ácido [terc-butoxicarbonil-(4-cloro-
piridin-2-il)-amino]-acético (200 mg, 0,667 mmol) obtenido en la etapa A, bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-
10 dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (300 mg, 0,556 mmol), acetato de paladio (12,5 mg,
0,0556 mmol), S-Phos (46 mg, 0,111 mmol) y fosfato de potasio (354 mg, 1,67 mmol) con irradiación de onda
ultrasónica, seguido por agitación a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de
15 reacción hasta temperatura ambiente, y se diluyó con agua, seguido por extracción con diclorometano (30 mlx2). Se
combinaron las fases orgánicas, y se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Tras secarse la
fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se retiró por filtración el sulfato de magnesio, y se concentró el filtrado a
presión reducida, seguido por purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice
(diclorometano/metanol=50:1), para obtener éster metílico del ácido {[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-
5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-terc-butoxicarbonil-amino}-acético como un
sólido amarillo (400 mg, 90 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,48 (1H, m), 8,23 (1H, d, J=6,1Hz), 7,48 (1H, m), 7,19 (4H, m), 6,86 (4H, m),
4,84 (4H, s), 4,77 (2H, s), 4,13 (2H, m), 3,92 (4H, m), 3,82 (10H, m), 3,75 (3H, s), 3,33 (2H, m), 1,51 (9H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 804 (M+H)⁺.

Etapa C

25 Éster terc-butílico del ácido [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-(2-hidroxi-etil)-carbámico



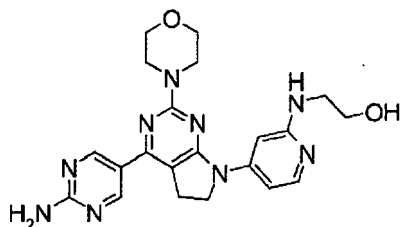
30 Se enfrió hasta -40 °C una disolución en THF (5 ml) de éster metílico del ácido {[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-
amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-terc-butoxicarbonil-amino}-
acético (135 mg, 0,168 mmol) obtenido en la etapa B, y se añadió una disolución de dietil éter 1,0 M (0,20 ml, 0,20
mmol) de hidruro de litio y aluminio, que se calentó gradualmente hasta 0 °C a lo largo de 1 hora. Se extinguió la
35 mezcla de reacción con disolución acuosa de tartrato de potasio y sodio, seguido por extracción con diclorometano
(15 mlx2). Se combinaron las fases orgánicas, y se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Tras
secarse la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se retiró por filtración el sulfato de magnesio, y se concentró el
filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice
(diclorometano/metanol=50:1) para obtener éster terc-butílico del ácido [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-
40 pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-(2-hidroxi-etil)-carbámico como un
sólido amarillo (73 mg, 56 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,14 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,19 (4H, m), 6,86 (4H, m), 4,84 (4H, s), 4,11 (2H,
m), 3,87 (18H, m), 3,33 (2H, m), 1,53 (9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 776 (M+H)⁺.

Etapa D

5 2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167)



10 Usando éster terc-butílico del ácido [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-carbámico (73 mg, 0,094 mmol) obtenido en la etapa C, se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-167) como un polvo amarillo (20 mg, 51 %).

15 ¹H-RMN (TFA-d) δ (ppm): 9,27 (2H, s), 8,02 (2H, m), 7,21 (1H, m), 4,82 (1H, m), 4,59 (2H, m), 4,21 (8H, m), 4,06 (2H, m), 3,84 (1H, m), 3,53 (2H, m).

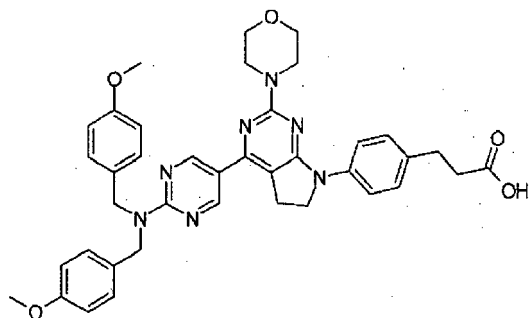
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 436 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 1-D-168

3-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168)

25 Etapa A

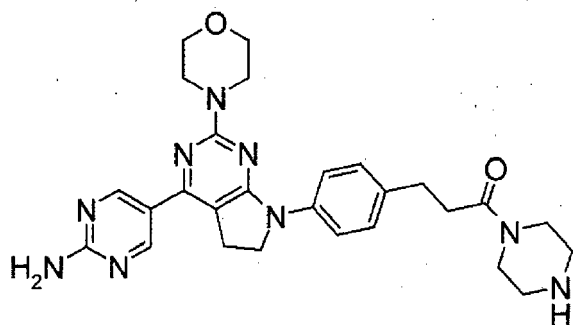
Ácido 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico



30 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y ácido 3-(4-bromo-fenil)-propiónico (47 mg), de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-19, se obtuvo ácido 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico como un producto en bruto (65 mg).

Etapa B

40 3-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168)



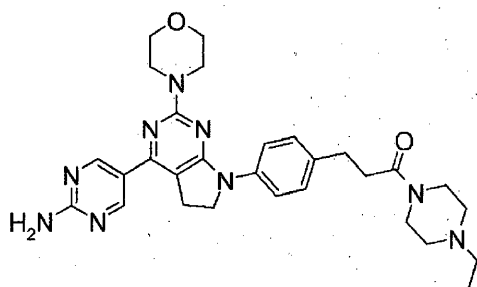
5 Usando ácido 3-[4-(4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico (61 mg) y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (20 mg) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo 3-[4-(4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-propan-1-ona, y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-168) como un polvo de color amarillo pálido (14 mg, 31 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,70 (2H, m), 7,25 (2H, m), 4,10 (2H, m), 3,82 (8H, m), 3,62 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,27 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,66 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-169

3-[4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-169)



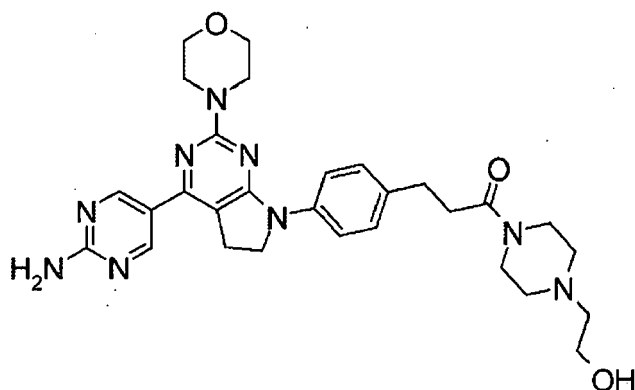
20 Usando ácido 3-[4-(4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico (100 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-168 y 1-etil-piperazina (22 μl) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo 3-[4-(4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-169) como un polvo de color amarillo pálido (18 mg, 23 %).

25 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,71 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 4,10 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,28 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 2,95 (2H, m), 2,64 (2H, m), 2,40 (6H, m), 1,10 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 544 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-170

3-[4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-170)



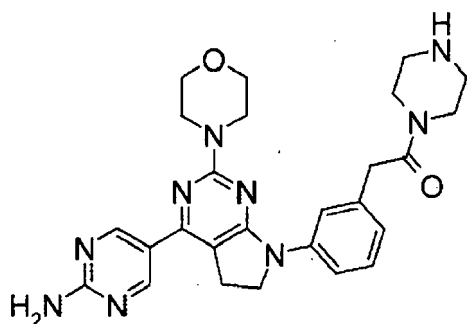
5 Usando ácido 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico (100 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-168 y 2-piperazin-1-il-etanol (23 mg) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-170) como un polvo de color amarillo pálido (20 mg, 25 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,70 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 4,09 (2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,65 (4H, m), 3,44 (2H, m), 3,27 (2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 2,95 (2H, m), 2,66 (2H, m), 2,49 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 560 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-171

2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-171)



20 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico (128 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[2-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico, y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-171) como un polvo incoloro (4 mg, 3 %).

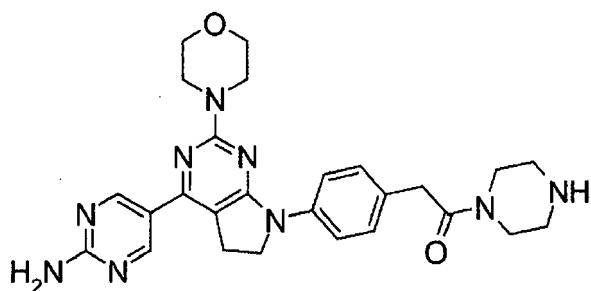
30 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,85 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J=8,7\text{Hz}$), 7,34 (t, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,93 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$), 4,12 (t, 2H, 8,2Hz), 3,83-3,52 (m, 12H), 3,45 (t, 2H, $J=4,7\text{Hz}$), 3,28 (t, 2H, 8,2Hz), 2,81 (t, 2H, $J=4,7\text{Hz}$), 2,65 (t, 2H, $J=4,7\text{Hz}$).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-172

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-172)

40



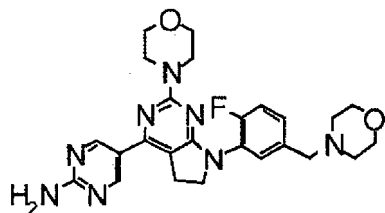
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico (132 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[2-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-acetil]-piperazin-1-carboxílico, y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-172) como un polvo incoloro (5 mg, 3 %).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,84 (s, 2H), 7,78 (d, 2H, 8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,3Hz), 4,11 (t, 2H, J=8,0Hz), 3,90-3,57 (m, 12H), 3,47 (m, 2H), 3,29 (t, 2H, J=8,0Hz), 2,82 (t, 2H, J=4,7Hz), 2,69 (t, 2H, J=4,7Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-173

5-[7-(2-Fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-173)



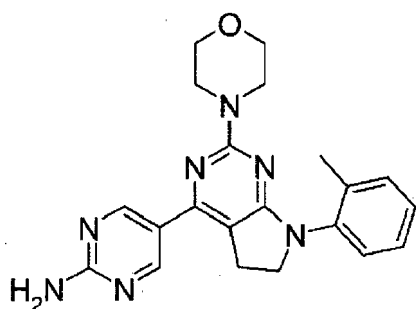
De la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-26, usando 4-fluoro-3-bromo-benzaldehído (270 mg) y morfolina (0,23 ml), se llevó a cabo la aminación reductora para obtener un producto en bruto de 2-fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-bromobenceno como un aceite incoloro (344 mg), de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (92 mg) y usando un producto en bruto (66 mg) de 2-fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-bromobenceno obtenido en la etapa anterior en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico, se obtuvo un producto en bruto de 5-[7-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina. Usando un producto en bruto (90 mg) de 5-[7-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-[7-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (5,4 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,77 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 7,15 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=7,3Hz), 3,94-3,12 (18H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-174

5-(2-Morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-174)



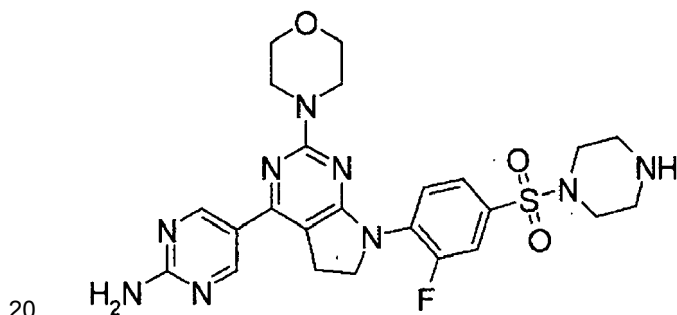
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y 1-bromo-2-metil-benceno (13 μ l) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que en el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-174) como un polvo de color amarillo pálido (9 mg, 25 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,74 (1H, s), 7,32-7,17 (2H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,82 (1H, d, J=8,4Hz), 3,34 (18H, s), 3,14 (2H, t, J=8,2Hz), 2,20 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 390 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-175

5-{7-[2-Fluoro-4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-175)



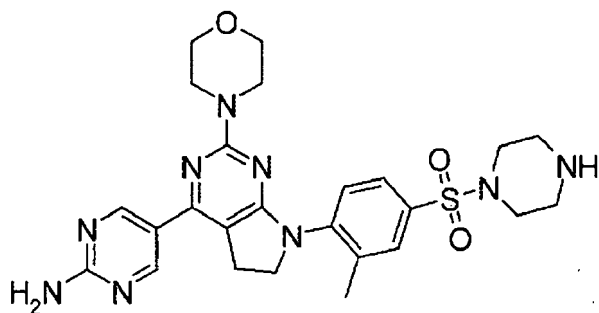
20 Usando éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico (preparado a partir de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico, 87 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, de la misma manera que el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-{2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-bencenosulfonil]-piperazin-1-carboxílico, y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-175) como un polvo de color marfil (30 mg, 30 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,06 (1H, t, J=8,1Hz), 7,54 (2H, dd, J=10,2, 1,3Hz), 5,29 (1H, sa), 4,21 (2H, t, J=8,2Hz), 3,77 (8H, sa), 3,33 (2H, t, J=8,3Hz), 3,07-3,05 (4H, m), 2,97-2,95 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 542 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-176

5-{7-[2-Metil-4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-176)



Usando éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico (preparado a partir de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico, 86 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, de la misma manera que el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-bencenosulfonil]-piperazin-1-carboxílico, y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-176) como un polvo de color marfil (83 mg, 77 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,67 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J=8,2, 2,1\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 5,39 (2H, s), 4,02 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, s), 3,34 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,07-3,05 (4H, m), 2,97-2,95 (4H, m), 2,35 (3H, s).

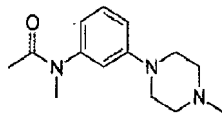
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-177

Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-177)

Etapa A

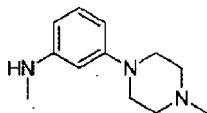
N-Metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida



Usando 1-metilpiperazina (60 μl) en lugar de 1-etilpiperazina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (35,8 mg, 29 %).

Etapa B

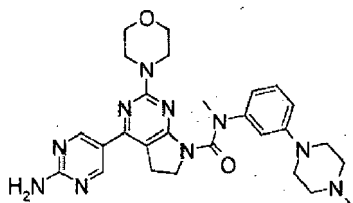
Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina



Usando N-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida (35,8 mg) obtenida en la etapa A en lugar de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (29,2 mg, 98 %).

Etapa C

Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-177).



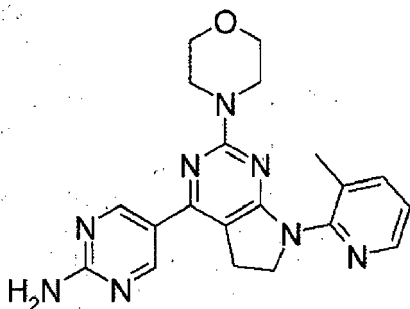
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (72 mg) y metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina (29,2 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-177) como un sólido incoloro (17,2 mg, 23 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,80 (2H, s), 7,22-7,14 (1H, m), 6,81-6,68 (3H, m), 3,84 (2H, t, J=8,1Hz), 3,80-3,71 (8H, ma), 3,42 (3H, s), 3,19-3,12 (4H, ma), 3,06 (2H, t, J=8,1Hz), 2,58-2,50 (4H, ma), 2,34 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 531 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-178

5-[7-(3-Metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-178)



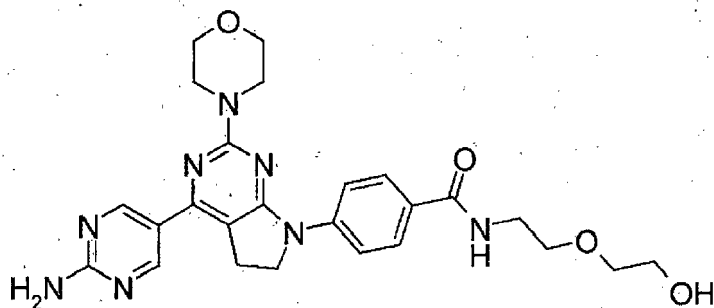
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 2-bromo-3-metilpiridina (35 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-{5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina, y luego se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-178) como un sólido amarillo (20 mg, 28 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,67 (1H, d, J=2,1Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,2, 2,1Hz), 7,40 (1H, d, J=8,2Hz), 5,39 (2H, s), 4,02 (2H, t, J=8,1Hz), 3,71 (8H, s), 3,34 (2H, t, J=8,1Hz), 3,07-3,05 (4H, m), 2,97-2,95 (4H, m), 2,35 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-179

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-benzamida (D-179)



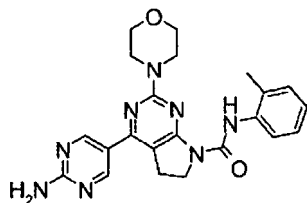
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (38 mg) obtenido en la etapa A del ejemplo 1-D-19 y 2-(2-aminoetoxi)etanol (6 µl) en lugar de 3-(aminometil)piridina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-benzamida, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-179) como un polvo incoloro (3 mg, 10 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,84 (2H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 7,71 (2H, dd, $J=5,9, 3,2\text{Hz}$), 7,53 (2H, dd, $J=5,5, 3,4\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 6,60 (1H, s), 4,54 (2H, t, $J=4,6\text{Hz}$), 4,22 (2H, dd, $J=5,8, 3,1\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 3,84-3,74 (14H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-180

orto-Tolilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-180)



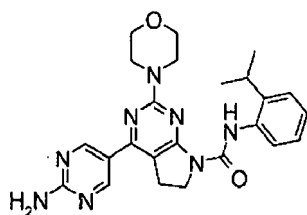
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y o-tolilamina (25,7 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo o-tolilamida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-180) como un sólido incoloro (58,6 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,36 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,67-7,62 (1H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 7,16-7,08 (1H, m), 4,23 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 3,85-3,75 (8H, ma), 3,24 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 2,33 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 1-D-181

(2-Isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-181)



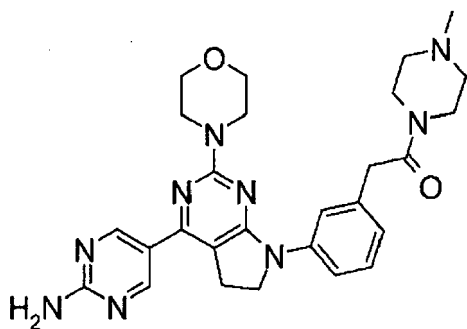
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y 2-isopropil-fenilamina (32,5 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-181) como un sólido incoloro (52,5 mg, 57 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,37 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,55-7,51 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,78-3,75 (8H, ma), 3,29-3,19 (3H, m), 1,23 (6H, d, $J=6,9\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 1-D-182

2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-182)



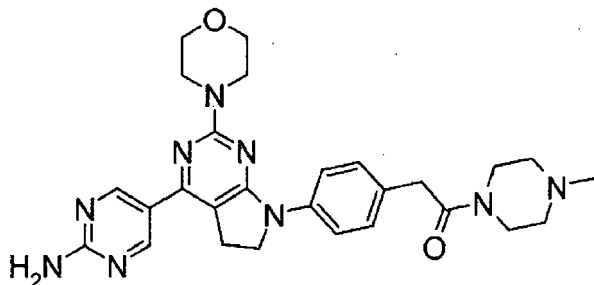
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 2-(3-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (126 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 2-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-182) como un polvo amarillo (36 mg, 19 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,80 (10H, m), 3,65 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 3,47 (2H, m), 3,26 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,35 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 2,23 (5H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-183

2-[4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-183)



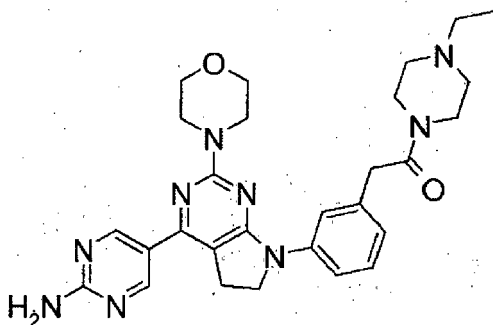
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (130 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 2-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-183) como un polvo amarillo (35 mg, 19 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,76 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 5,20 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,85 (8H, m), 3,71 (2H, s), 3,67 (2H, m), 3,49 (2H, t, $J=5,3\text{Hz}$), 3,27 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 2,37 (2H, m), 2,26 (5H, m).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-184

10 2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-184)



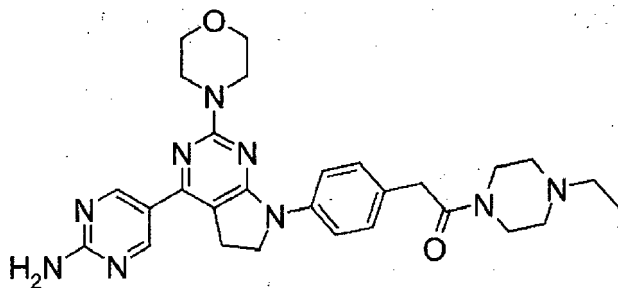
15 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 2-(3-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (137 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 2-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-184) como un polvo de color amarillo pálido (112 mg, 60 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,83 (8H, m), 3,75 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 3,47 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,39 (4H, m), 2,27 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 1,05 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-185

30 2-[4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-185)



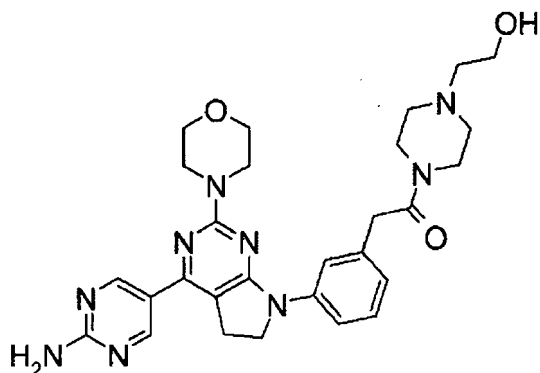
35 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (137 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 2-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-185) como un polvo amarillo (92 mg, 47 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,76 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,81 (8H, m), 3,71 (2H, s), 3,67 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 3,50 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,39 (4H, m), 2,29 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 1,06 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-186

5 2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-186)



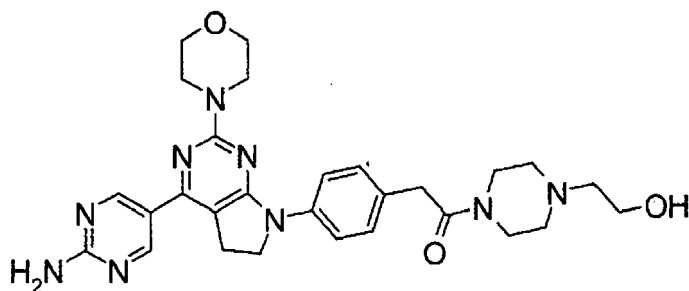
10 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 2-(3-bromo-fenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (143 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 2-[3-(4-{[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-186) como un polvo amarillo (56 mg, 28 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,80 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,0Hz), 7,32 (1H, t, J=7,8Hz), 6,92 (1H, d, J=7,2Hz), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, J=8,2Hz), 3,83 (8H, m), 3,75 (2H, s), 3,66 (2H, t, J=4,9Hz), 3,60 (2H, t, J=5,1Hz), 3,46 (2H, t, J=4,7Hz), 3,27 (2H, t, J=8,2Hz), 2,49 (4H, m), 2,34 (2H, t, J=4,7Hz).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-187

25 2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-187)



30 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (143 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 2-[4-(4-{[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-187) como un polvo de color marrón pálido (19 mg, 11 %).

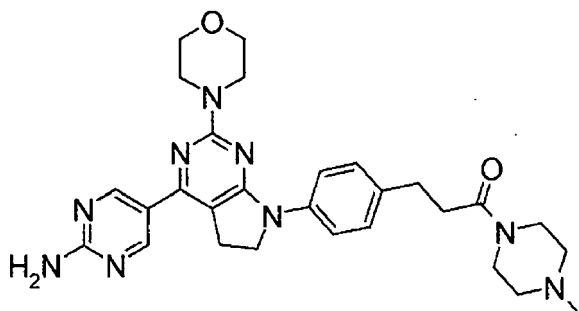
35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,77 (2H, d, J=8,3Hz), 7,27 (2H, d, J=8,3Hz), 5,19 (2H, s), 4,09 (2H, t, J=8,2Hz), 3,82 (8H, m), 3,72 (2H, s), 3,67 (2H, t, J=4,9Hz), 3,61 (2H, t, J=5,1Hz), 3,49 (2H, t, J=4,9Hz), 3,27 (2H, t, J=8,2Hz), 2,50 (4H, m), 2,37 (2H, t, J=4,7Hz).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-188

3-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-

propan-1-ona (D-188)



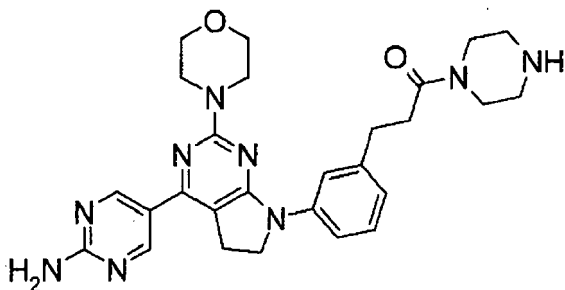
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 3-(4-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (174 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-188) como un polvo de color amarillo pálido (70 mg, 36 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,70 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 5,22 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,81 (8H, m), 3,68 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,97 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,63 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,38 (4H, m), 2,31 (3H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-189

20 3-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-piperazin-1-il}-propan-1-ona (D-189)



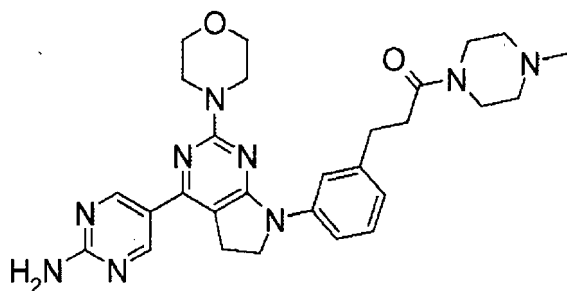
25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-bromo-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico (220 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[3-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propionil]-piperazin-1-carboxílico, y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-189) como un polvo de color amarillo pálido (50 mg, 8 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,66 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,61 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,28 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,82 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-190

40 3-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-190)



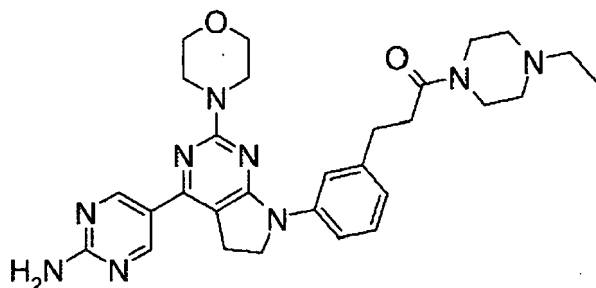
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 3-(3-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (173 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 3-[3-(4-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-190) como un polvo de color marrón pálido (110 mg, 58 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,65 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,64 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,38 (2H, m), 2,29 (5H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-191

3-[3-(4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-191)



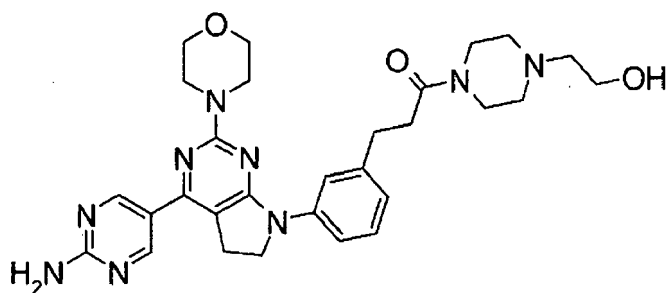
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 3-(3-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (181 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 3-[3-(4-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-191) como un polvo de color marrón pálido (115 mg, 60 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,65 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,68 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,65 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,39 (6H, m), 1,09 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-192

3-[3-(4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-192)



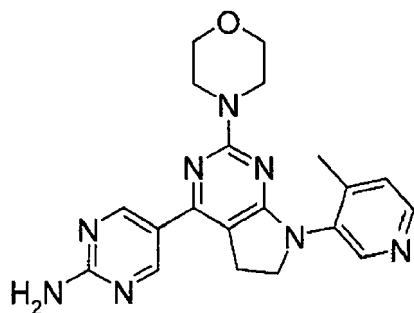
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) y 3-(3-bromo-fenil)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (180 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 3-[3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-192) como un polvo de color amarillo pálido (95 mg, 48 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,66 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,0Hz), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, J=8,2Hz), 3,82 (8H, m), 3,66 (4H, m), 3,43 (2H, m), 3,28 (2H, t, J=8,2Hz), 3,00 (2H, t, J=7,6Hz), 2,65 (2H, t, J=7,8Hz), 2,55 (2H, t, J=5,3Hz), 2,49 (2H, m), 2,41 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-193

5-[7-(4-Metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-193)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 3-bromo-4-metilpiridina (35 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-{5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina, y luego se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-193) como un sólido amarillo (25 mg, 22 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=4,9Hz), 7,23 (1H, d, J=4,9Hz), 5,35 (2H, s), 4,03 (2H, t, J=8,2Hz), 3,68 (8H, s), 3,35 (2H, t, J=8,2Hz), 2,29 (3H, s).

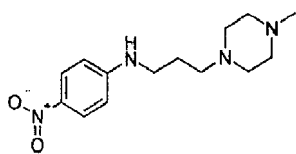
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-194

(4-[Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino]-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-194)

Etapa A

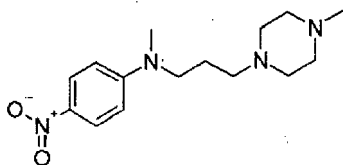
[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina



5 Usando 1-yodo-4-nitro-benceno (500 mg) en lugar de 1-bromo-3-nitro-benceno, y 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina (379 mg) en lugar de morfolina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-105, se obtuvo el compuesto deseado (432 mg, 77 %).

Etapa B

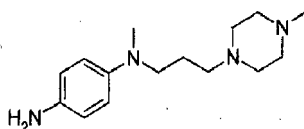
10 Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina



15 Usando [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina (111 mg) obtenida en la etapa A en lugar de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (78,7 mg, 67 %).

Etapa C

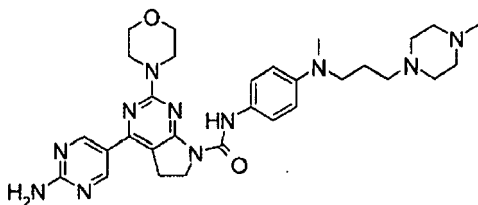
20 N-Metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benceno-1,4-diamina



25 Usando metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina (78,7 mg) obtenida en la etapa B en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (53,5 mg, 76 %).

Etapa D

30 (4-[Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino]-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-194)



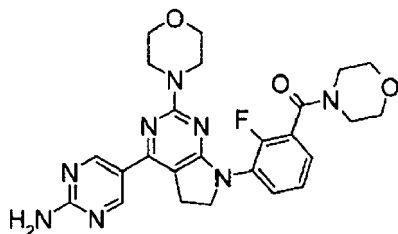
35 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y N-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benceno-1,4-diamina (53,5 mg) obtenida en la etapa C en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (4-[metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino]-fenil)-amida del ácido 4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-194) como un sólido amarillo (21,8 mg, 19 %).

45 ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 10,70 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,31 (2H, d, J=9,1Hz), 7,21 (2H, s), 6,71 (2H, d, J=9,1Hz), 4,02 (2H, t, J=8,3Hz), 3,77-3,70 (8H, ma), 3,30 (2H, t, J=7,4Hz), 3,22 (2H, t, J=8,3Hz), 2,83 (3H, s), 2,44-2,17 (8H, ma), 2,28 (2H, t, J=7,0Hz), 2,19 (3H, s), 1,68-1,55 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 588 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-195

- 5 {3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-195)



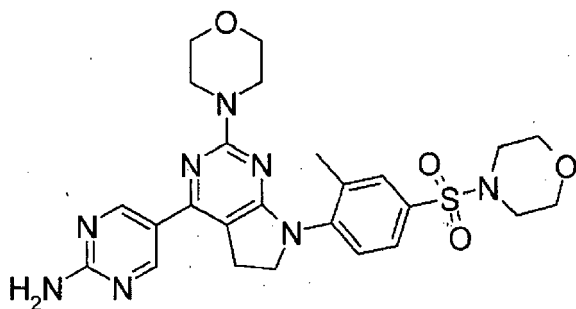
- 10 Usando ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (200 mg, 0,913 mmol) en lugar de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico, y morfolina (95,5 µl, 1,10 mmol), se llevó a cabo la amidación de la misma manera que el ejemplo 1-D-16 para obtener un producto en bruto (265 mg) de (3-bromo-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona. Usando el producto en bruto obtenido (56,1 mg) de (3-bromo-2-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona en lugar de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona, y bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), se llevó a cabo la aminación de la misma manera que el ejemplo 1-D-16 para obtener un producto en bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona como un sólido amarillo (110 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-195) como un polvo amarillo (15,0 mg, 23 %).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,76 (1H, dt, J=3,0, 7,7Hz), 7,31-7,19 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,28-3,96 (4H, m), 3,87-3,37 (14H, m), 3,32 (2H, t, J=8,6Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1-D-196

- 30 5-{7-[2-metil-4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-196)



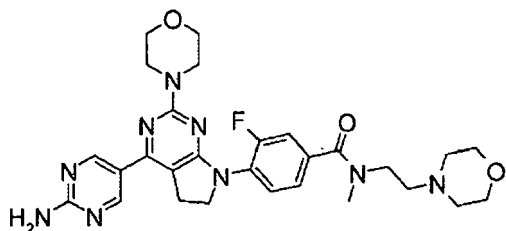
- 35 Usando 4-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonil)-morfolina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo y morfolina, 66 mg) en lugar de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida en el ejemplo 1-D-98, se llevó a cabo una operación de la misma manera que el ejemplo 1-D-98 para obtener un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-{7-[2-metil-4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-196) como un polvo de color amarillo pálido (81 mg, 80 %).

- 40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 7,68 (1H, d, J=2,1Hz), 7,62 (1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 7,43 (1H, d, J=8,4Hz), 5,66 (2H, s), 4,04 (2H, t, J=8,1Hz), 3,78 (4H, t, J=4,5Hz) 3,70 (8H, s), 3,35 (2H, t, J=8,1Hz), 3,07 (4H, t, J=4,5Hz), 2,36 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 539 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1-D-197

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-197)



5 Usando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (98,8 mg, 0,685 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-139 en lugar de morfolina, y ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (100 mg, 0,457 mmol) en lugar de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-16, se llevó a cabo la amidación para obtener un producto en bruto (153 mg) de 4-bromo-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida.

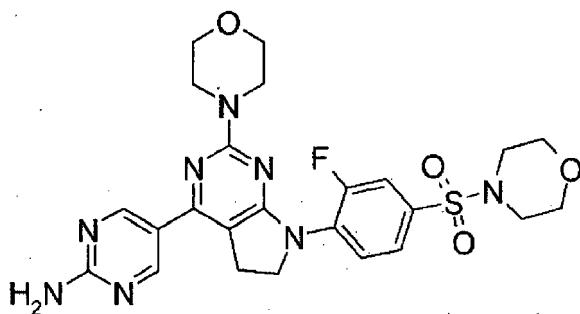
10 Usando el producto en bruto obtenido (68 mg) de 4-bromo-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida en lugar de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona, y bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), se llevó a cabo la aminación de la misma manera que el ejemplo 1-D-16 para obtener un producto en bruto de {4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (161 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-197) como un polvo amarillo (35,5 mg, 49 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 7,81 (1H, dd, $J=8,6, 7,6\text{Hz}$), 7,36 (1H, dd, $J=6,4, 1,8\text{Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J=8,6, 1,8\text{Hz}$), 6,25 (2H, s), 4,17 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 4,06-4,02 (6H, m), 3,80-3,70 (8H, m), 3,41-3,33 (2H, m), 3,31 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,07 (3H, s), 2,72-2,68 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Ejemplo 1-D-198

5-{7-[2-Fluoro-4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-198)



30 Usando 4-(4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonil)-morfolina (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo y morfolina, 66 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, de la misma manera que el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[2-fluoro-4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-198) como un polvo de color amarillo pálido (48 mg, 53 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,11 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,56 (1H, s), 7,53 (1H, s), 5,41 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 3,80 (4H, sa), 3,77 (8H, sa), 3,33 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,08-3,06 (4H, m).

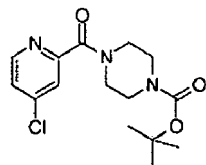
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 Ejemplo 1-D-199

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199)

Etapa A

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-piridin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico



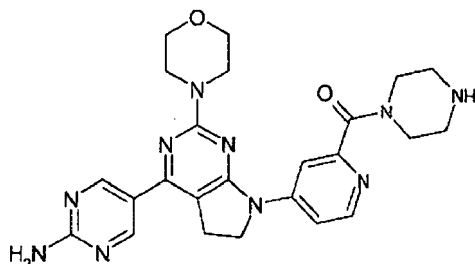
A una disolución en clorometano (4 ml) de cloruro del ácido 4-cloropicolínico (175 mg, 0,994 mmol), se le añadieron N-etildiisopropilamina (346 μ l, 1,99 mol) y N-Boc-piperazina (278 mg, 1,49 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=60/1) para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-piridin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (166 mg, 51 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,48 (d, 1H, $J=5,4\text{Hz}$), 7,67 (d, 1H, $J=2,1\text{Hz}$), 7,37 (dd, 1H, $J=2,1\text{Hz}$, $J=5,3\text{Hz}$), 3,77 (t, 2H, $J=4,6\text{Hz}$), 3,51 (m, 6H), 1,48 (s, 9H).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa B

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199)



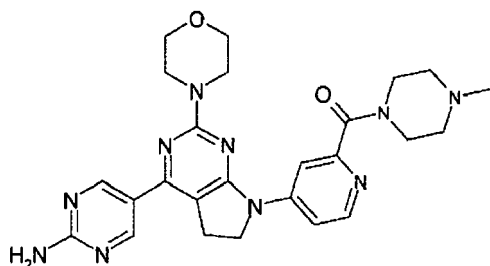
Usando éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-piridin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (163 mg, 0,500 mmol) obtenido en la etapa A en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, y bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (245 mg, 445 mmol), de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se llevó a cabo la aminación para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-carbonil]-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo (239 mg), y además se eliminaron el grupo PMB y el grupo BOC según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-199) como un polvo amarillo (67 mg, 49 %).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$) δ (ppm): 8,87 (2H, s), 8,45 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 8,11 (1H, dd, $J=2,1$, $5,8\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,85 (10H, m), 3,61 (2H, t, $J=4,6\text{Hz}$), 3,35 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,03 (2H, t, $J=4,6\text{Hz}$), 2,92 (2H, t, $J=4,6\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-200

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-200)



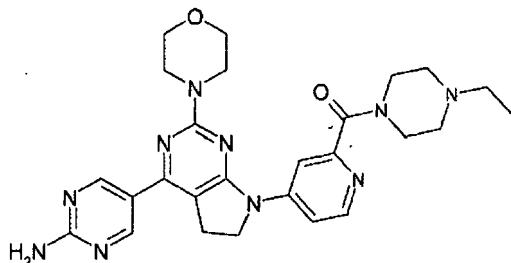
5 Usando cloruro del ácido 4-cloropicolínico y N-metilpiperazina en lugar de N-Boc-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-199 para obtener (4-cloro-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (215 mg, 0,398 mmol), y la (4-cloro-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona obtenida (105 mg, 0,438 mmol) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, se llevó a cabo la aminación de la misma manera que el ejemplo 1-D-07 para obtener un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (285 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-200) como un polvo amarillo (69 mg, 38 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,47 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J=2,1, 6,0\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 3,85 (10H, m), 3,69 (2H, m), 3,33 (2H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 2,57 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,36 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-201

20 [4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-201)



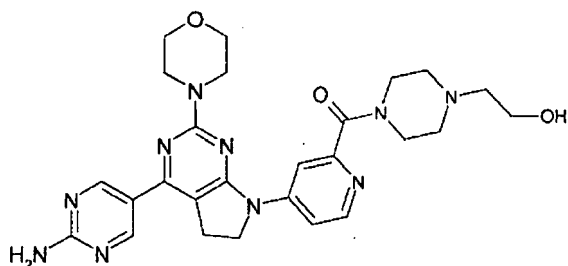
25 Usando cloruro del ácido 4-cloropicolínico y N-etilpiperazina en lugar de N-Boc-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-199 para obtener (4-cloro-piridin-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (232 mg, 0,430 mmol), y la (4-cloro-piridin-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona obtenida (120 mg, 0,473 mmol) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, se llevó a cabo la aminación de la misma manera que el ejemplo 1-D-07 para obtener un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (225 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-201) como un polvo amarillo (85 mg, 57 %).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,47 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J=2,1, 6,0\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 5,27 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,84 (10H, m), 3,72 (2H, m), 3,34 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,55 (6H, m), 1,15 (3H, t, $J=6,3\text{Hz}$).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-202

45 [4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-202)



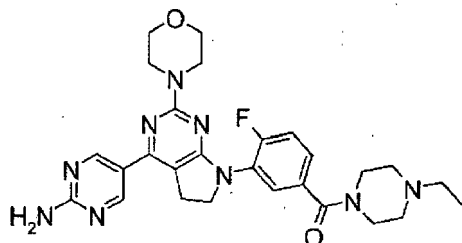
Usando cloruro del ácido 4-cloropicolínico y 4-(2-hidroxi-etil)piperazina en lugar de N-Boc-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-199 para obtener (4-cloro-piridin-2-il)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (282 mg, 0,52 mmol), y (4-cloro-piridin-2-il)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (175 mg, 0,65 mmol) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, se llevó a cabo la aminación de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, para obtener un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como un sólido incoloro (210 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior para obtener el compuesto deseado (D-202) como un polvo incoloro (114 mg, 80 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,48 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 8,10 (1H, dd, $J=2,2, 6,1\text{Hz}$), 7,78 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 5,29 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,85 (10H, m), 3,66 (4H, m), 3,33 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 2,59 (7H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-203

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-203)



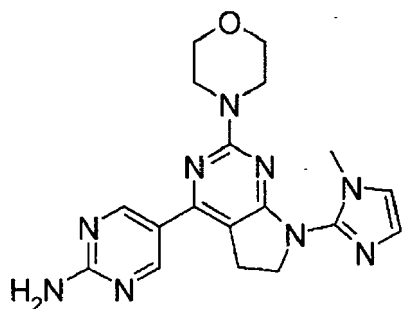
Usando ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (200 mg, 0,913 mmol) y N-etilpiperazina (232 μl , 1,10 mmol) en lugar de morfolina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que el ejemplo 1-D-16 para obtener un producto en bruto (292 mg) de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona. Usando un producto en bruto (81,8 mg) de la (3-bromo-4-fluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona obtenida en lugar de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona, y bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), se llevó a cabo la aminación de la misma manera que el ejemplo 1-D-16 para obtener un producto en bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (152 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-203) como un polvo amarillo (48,5 mg, 70 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 7,80 (1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 7,28-7,19 (2H, m), 6,22 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,78-3,69 (8H, m), 3,51-3,47 (4H, m), 3,32 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,09 (2H, q, $J=7,6\text{Hz}$), 2,74-2,66 (4H, m), 1,38 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 1-D-204

5-[7-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-204)



Se sometió a desaireación una disolución de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (36 μ l, 0,370 mmol), yoduro de cobre (7 mg, 0,037 mmol), N,N'-dimetil-etilendiamina (36 μ l, 0,370 mmol) y carbonato de potasio (51 mg, 0,370 mmol) en dioxano (3 ml) con irradiación de onda ultrasónica, seguido por agitación a 100 °C durante 18 horas. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-[7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina como un aceite marrón (142 mg).

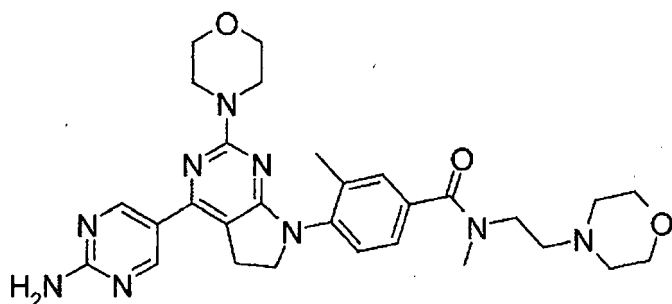
Se disolvió esto en TFA (2 ml), seguido por reflujo durante 4 horas en presencia de N-acetilcisteína (60 mg, 0,370 mmol). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniacal 0,8 N =de 100/1 a 10/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado (D-204) como un polvo de color amarillo pálido (86 mg, rendimiento del 70 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,47 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,21 (1H, s), 5,76 (2H, d, J=1,6Hz), 4,16 (2H, t, J=7,9Hz), 3,69 (3H, s), 3,63 (8H, s), 3,39 (2, t, J=7,7Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 380 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-205

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-205)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 4-bromo-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (114 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 4-[4-(2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida, y además se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-205) como un aceite marrón (68 mg, 66 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD δ (ppm): 8,83 (2H, s), 7,40-7,29 (3H, m), 4,00 (2H, t, J=8,0Hz), 3,80 (4H, s), 3,62 (14H, sa), 3,35 (3H, s), 3,07 (2H, s), 2,93 (2H, s), 2,28 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 560 (M+H) $^+$.

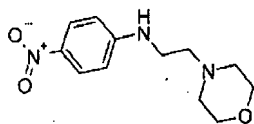
Ejemplo 1-D-206

{4-[Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-206)

Etapa A

5

(2-Morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina

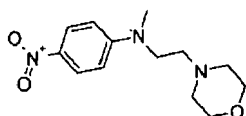


10 Usando 1-yodo-4-nitro-benceno (500 mg) en lugar de 1-bromo-3-nitro-benceno, y 2-morfolin-4-il-etilamina (316 mg) en lugar de morfolina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-105, se obtuvo el compuesto deseado (315 mg, 62 %).

Etapa B

15

Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina

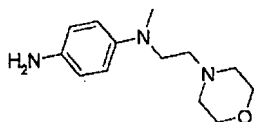


20 Usando (2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina (126 mg) obtenida en la etapa A en lugar de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado (125 mg, 94 %).

Etapa C

25

N-Metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benceno-1,4-diamina

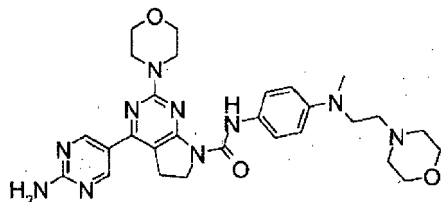


30 Usando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina (125 mg) obtenida en la etapa B en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (91,1 mg, 82 %).

Etapa D

35

{4-[Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-206)



40

45 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-{5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il}-amina (108 mg) y N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benceno-1,4-diamina (56,5 mg) obtenida en la etapa C en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo {4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-206) como un sólido amarillo (64 mg, 57 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,76 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,39 (2H, d, J=8,9Hz), 6,83 (2H, d, J=8,9Hz), 4,04 (2H, t, J=8,3Hz), 3,90-3,60 (16H, ma), 3,39-3,18 (6H, ma), 2,89 (3H, s).

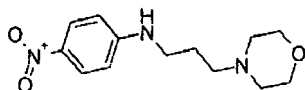
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-207

5 {4-[Metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-207)

Etapa A

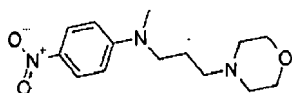
10 (3-Morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina



15 Usando 1-yodo-4-nitro-benceno (500 mg) en lugar de 1-bromo-3-nitro-benceno, y 3-morfolin-4-il-propilamina (353 mg) en lugar de morfolina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-105, se obtuvo el compuesto deseado (219 mg, 41 %).

Etapa B

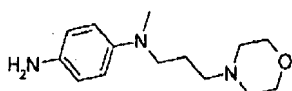
20 Metil-(3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina



25 Usando (3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina (133 mg) obtenida en la etapa A en lugar de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-135, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto.

Etapa C

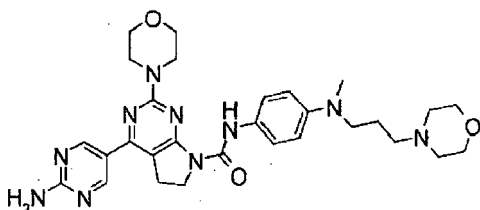
30 N-Metil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benceno-1,4-diamina



35 Usando metil-(3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina obtenida en la etapa B en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (117 mg, 94 %).

Etapa D

40 {4-[Metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-207)



45 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y N-metil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benceno-1,4-diamina (59,8 mg) obtenida en la etapa C en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo {4-[metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-207) como un sólido amarillo (49,3 mg, 43 %).

50

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,81 (1H, s), 8,89 (2H, s), 7,42 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 6,93 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 3,82-3,68 (12H, ma), 3,39 (2H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 3,30-3,09 (8H, ma), 2,93 (3H, s), 1,94-1,81 (2H, m).

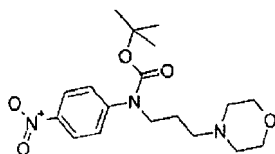
5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 1-D-208

10 [4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-208)

Etapa A

15 Éster terc-butílico del ácido (3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-carbámico

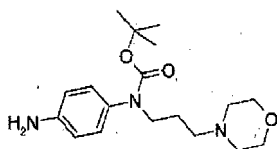


20 A una disolución en acetonitrilo (3 ml) de (3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina (86,7 mg) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-207, se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (85,6 mg) y DMAP (4,0 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto deseado (118 mg, 99 %).

25

Etapa B

Éster terc-butílico del ácido (4-amino-fenil)-(3-morfolin-4-il-propil)-carbámico



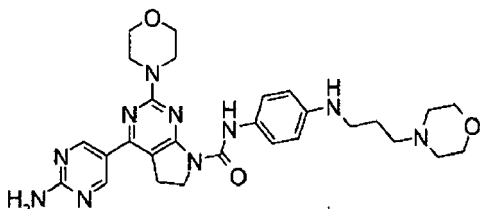
30

Usando éster terc-butílico del ácido (3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-carbámico (118 mg) obtenido en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (59,3 mg, 55 %).

35

Etapa C

40 [4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-208)



40

45 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y éster terc-butílico del ácido (4-amino-fenil)-(3-morfolin-4-il-propil)-carbámico (59,3 mg) obtenido en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo éster terc-butílico del ácido {4-[(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil)-amino]-fenil)-(3-morfolin-4-il-propil)-carbámico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-208) como un sólido amarillo (36,4 mg, 43 %).

50

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,82 (OH, s), 8,89 (2H, s), 7,41 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 6,89 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,87-3,68 (12H, ma), 3,33-3,14 (10H, ma), 2,01-1,87 (2H, m).

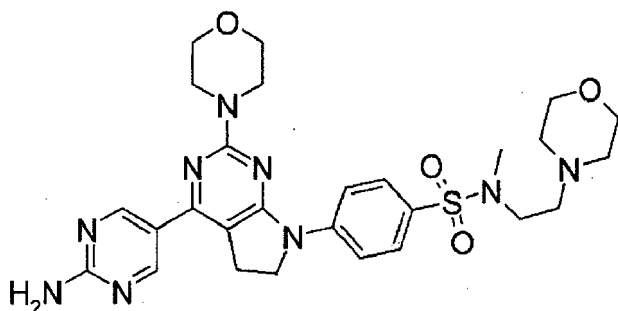
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5

Ejemplo 1-D-209

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-209)

10



Usando 4-bromo-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo y metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-amina, 70 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etilpiperazina usada en el ejemplo 1-D-96, se obtuvo un producto en bruto de 4-4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-209) como un producto amorfo de color amarillo pálido (17 mg, 16 %).

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 7,96 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 3,85-3,82 (8H, m), 3,70-3,69 (4H, m), 3,33 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 3,18 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 2,82 (3H, s), 2,57 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 2,49-2,48 (4H, m).

20

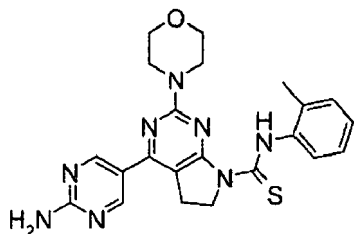
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 1-D-210

o-Tolilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-210)

30



A una disolución en DMF (2 ml) de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina enfriada con hielo (80,0 mg, 0,148 mmol), se le añadió NaH al 60 % en aceite (18 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió isotiocianato de o-tolilo (59,8 μl , 0,445 mmol), seguido por agitación adicional durante 2 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, y se extinguió con agua (1 ml). Se diluyó esto con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (10 mlx2). Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración el sulfato de sodio, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener un producto en bruto de o-tolilamida del ácido 4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un sólido marrón (134 mg). Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-210) como un polvo amarillo (35,9 mg, 54 %).

35

40

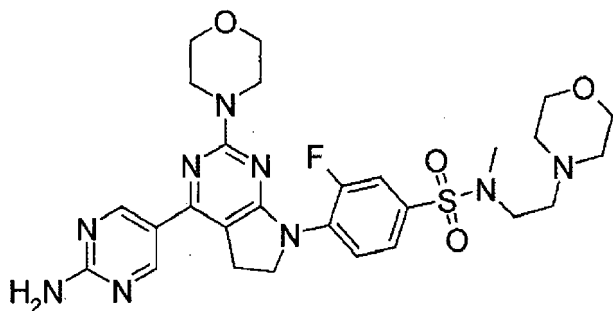
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,41 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,45-7,25 (4H, m), 5,56 (2H, sa), 4,59 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,84-3,58 (8H, m), 3,24 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,32 (3H, s).

45

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-211

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-211)



5

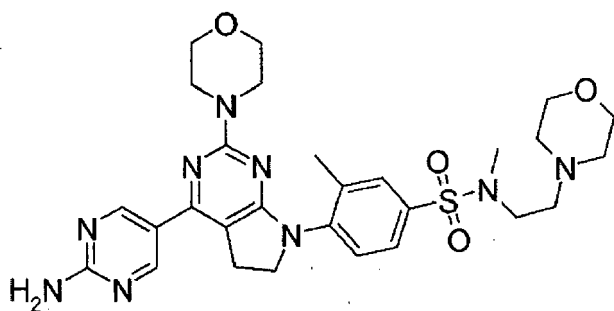
Usando 4-bromo-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo y metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina, 73 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, se llevó a cabo una operación de la misma manera que el ejemplo 1-D-96 para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-211) como un polvo de color marfil (12 mg, 11 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): (1H, d, $J=4,8\text{Hz}$), 8,89 (2H, s), 8,06 (1H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 7,64-7,57 (1H, m), 5,33 (2H, s), 4,21 (2H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 3,78-3,75 (12H, m), 3,34-3,28 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,68-2,61 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 600 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Ejemplo 1-D-212

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-212)



25

Usando 4-bromo-3-metil-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (preparada a partir de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo y metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina, 70 mg) en lugar de 1-(3-bromo-bencenosulfonil)-4-etil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-96, se llevó a cabo una operación de la misma manera que el ejemplo 1-D-96 para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-212) como un polvo de color marfil (7 mg, 10 %).

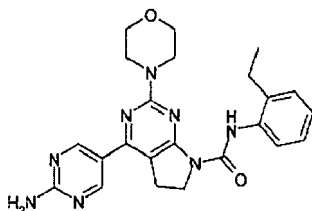
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,71 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,65 (1H, dd, $J=8,4, 2,1\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,93 (4H, sa), 3,70 (8H, sa), 3,48 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 3,34 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,95 (6H, sa), 2,90 (3H, s), 2,36 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 596 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 Ejemplo 1-D-213

(2-Etil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico

(D-213)



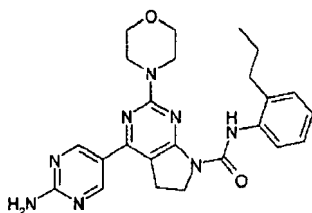
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y 2-etil-fenilamina (21,8 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2-etil-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-213) como un sólido incoloro (39,3 mg, 56 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,30 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,52 (2H, d, J=6,9Hz), 7,33-7,12 (5H, m), 4,05 (2H, t, J=8,5Hz), 3,74-3,63 (8H, ma), 3,24 (2H, t, J=8,5Hz), 2,63 (2H, q, J=7,5Hz), 1,16 (3H, t, J=7,5Hz).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 447 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-214

20 (2-Propil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-214)



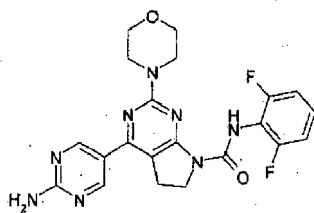
25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y 2-propil-fenilamina (24,3 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2-propil-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-214) como un sólido incoloro (45,7 mg, 66 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,31 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,50 (1H, d, J=6,8Hz), 7,30-7,10 (5H, m), 4,05 (2H, t, J=8,6Hz), 3,74-3,64 (8H, ma), 3,25 (2H, t, J=8,6Hz), 2,59 (2H, t, J=7,8Hz), 1,55 (2H, dt, J=7,8, 7,3Hz), 0,86 (3H, t, J=7,3Hz).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-215

40 (2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-215)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y 2,6-difluoro-fenilamina (23,2 mg), de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2,6-

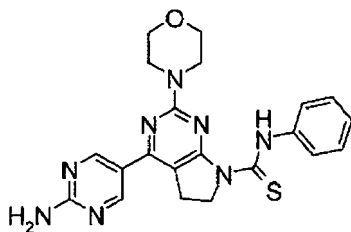
difluoro-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-215) como un sólido incoloro (37,8 mg, 55 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,51 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,42-7,30 (1H, m), 7,27-7,16 (4H, m), 4,04 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,74-3,64 (8H, ma), 3,26 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 455 (M+H) $^+$

10 Ejemplo 1-D-216

Fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-216)



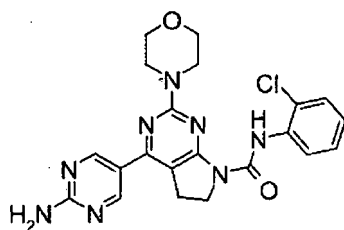
15 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y isotiocianato de fenilo (53,0 μl , 0,447 mmol) en lugar de isotiocianato de o-tolilo, se formó tiourea de la misma manera que el ejemplo 1-D-210, para obtener un producto en bruto de fenilamida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido marrón (155 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-216) como un polvo amarillo (34,5 mg, 55 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,95 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,61 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,42 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,27 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 5,31 (2H, sa), 4,59 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,80-3,77 (8H, m), 3,23 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 435 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-217

30 (2-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-217)



35 A una disolución en DMF (2 ml) de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina enfriada con hielo (80,0 mg, 0,148 mmol), se le añadió NaH al 60 % en aceite (18 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió isocianato de 2-clorofenilo (53,4 μl , 0,445 mmol), seguido por agitación adicional durante 1 hora. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, y se extinguió con agua (1 ml). Se diluyó esto con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (10 mlx2).

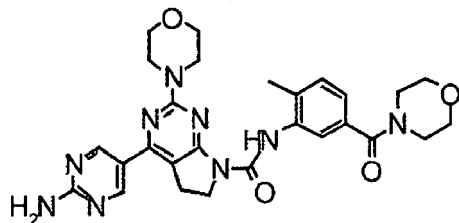
40 Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se retiró por filtración el sulfato de sodio, y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener un producto en bruto de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido marrón (115 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-217) como un polvo incoloro (39,2 mg, 58 %).

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,77 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,99 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,37 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 7,23 (2H, s), 7,16 (1H, t, $J=8,1\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 3,81-3,65 (8H, m), 3,25 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$).

50 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-218

[2-Metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-218)



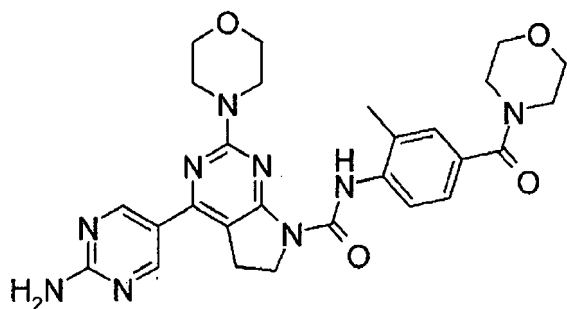
De la misma manera que el ejemplo 1-D-17, usando ácido 4-metil-3-nitro-benzoico (730 mg, 4,03 mmol) y morfolina (420 μ l, 4,79 mmol) en lugar de 1-etilpiperazina, se llevaron a cabo reacciones de amidación y reducción para obtener un producto en bruto de (morfolin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona como un sólido incoloro (880 mg). De la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y un producto en bruto (82 mg) de (morfolin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona obtenida en la etapa anterior en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (100 mg) de [2-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo [2-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (20 mg, 20 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) (ppm): 8,73 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,00 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,71-3,31 (16H, m), 2,97 (2H, m), 2,12 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-219

[2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-219)



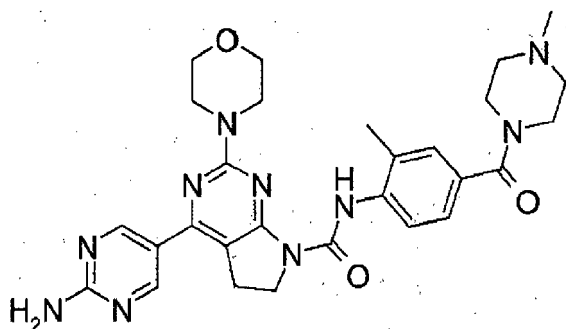
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-amino-3-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (25 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-219) como un polvo blanco grisáceo (20 mg, 39 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,37 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,73 (1H, d, J=8,2Hz), 7,30-7,26 (3H, m), 4,06 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,70 (2H, d, J=4,0Hz), 3,60 (2H, s), 3,33 (12H, s), 3,25 (2H, t, J=8,3Hz), 3,17 (1H, d, J=5,3Hz), 2,31 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 546 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-220

[2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-220)



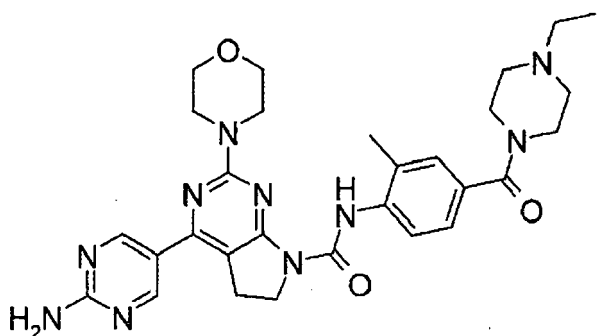
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-amino-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (26 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-220) como un polvo blanco grisáceo (11 mg, 21 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,39 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,33-7,26 (3H, m), 5,76 (1H, s), 4,06 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,71 (4H, s), 3,35 (13H, s), 3,18 (2H, s), 2,66 (2H, s), 2,32 (3H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 559 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-221

20 [4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-221)



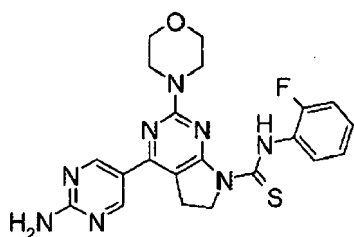
25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-amino-3-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (28 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-221) como un polvo blanco grisáceo (10 mg, 19 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,73 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,28-7,24 (2H, m), 5,39 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 4,23 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,78 (16H, s), 3,25 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 2,50 (2H, dd, $J=13,7, 6,9\text{Hz}$), 2,34 (3H, s), 1,13 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 573 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-222

40 (2-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-222)



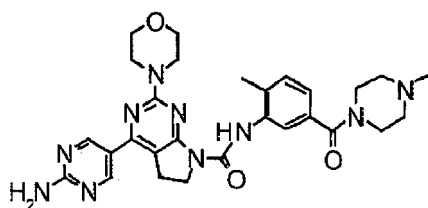
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y isotiocianato de 2-fluorofenilo (54,6 μ l, 0,445 mmol) en lugar de isotiocianato de o-tolilo, se formó tiourea de la misma manera que el ejemplo 1-D-210 para obtener un producto en bruto de (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido marrón (120 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-222) como un polvo amarillo (54,5 mg, 80 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,74 (1H, s), 8,87 (2H, s), 8,03 (1H, dt, J=7,9, 1,8Hz), 7,51-7,06 (5H, m), 4,38 (2H, t, J=8,1Hz), 3,71-3,65 (8.H, m), 3,26 (2H, t, J=8,2Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 453 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-223

[2-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-223)



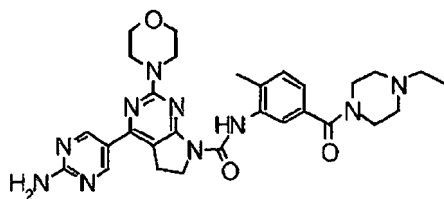
De la misma manera que el ejemplo 1-D-218, usando 1-metil-piperazina (0,53 ml) en lugar de morfolina, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (123 mg) de [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (29 mg, 34 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,4 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,10 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,70 (8H, m), 3,33-3,25 (6H, m), 2,52-2,31 (7H, m), 2,20 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 559 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-224

[5-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-224)



De la misma manera que el ejemplo 1-D-218, usando 1-etil-piperazina (0,6 ml) en lugar de morfolina, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (126 mg) de [2-metil-5-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo

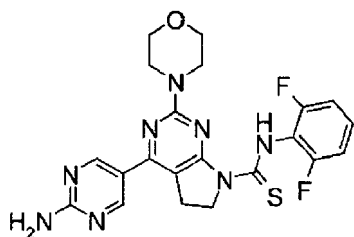
[5-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (82 mg, 93 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,4 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,10 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,70 (8H, m), 3,39-3,24 (6H, m), 2,52-2,31 (9H, m), 1,00 (3H, t, J=7,0Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 573 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-225

(2,6-Difluoro-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-225)



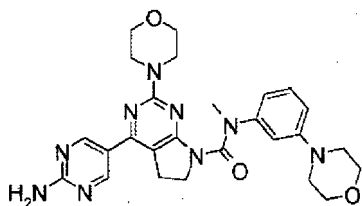
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y isotiocianato de 2,6-difluorofenilo (57,0 μl, 0,441 mmol) en lugar de isotiocianato de o-tolilo, se formó tiourea de la misma manera que el ejemplo 1-D-210, para obtener un producto en bruto de (2,6-difluoro-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido amarillo (108 mg), y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-225) como un polvo amarillo (59,4 mg, 85 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 12,21 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,50-7,16 (3H, m), 5,76 (2H, sa), 4,35 (2H, t, J=7,9Hz), 3,87-3,37 (8H, m), 3,28 (2H, t, J=7,9Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-226

Metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-226)



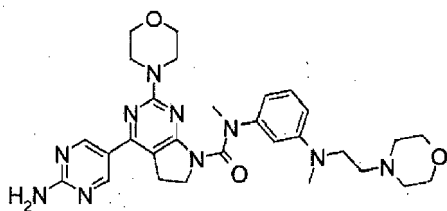
Usando (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (112 mg) y morfolina (15,5 mg) en lugar de 2-piperazin-1-il-etanol, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-153, se obtuvo (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (1-D-226) como un sólido amarillo (47,3 mg, 61 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,82 (2H, s), 7,21 (1H, t, J=8,1Hz), 6,83-6,67 (3H, m), 5,92 (2H, sa), 3,94-3,68 (14H, m), 3,43 (3H, s), 3,14-3,03 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-227

Metil-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-227)



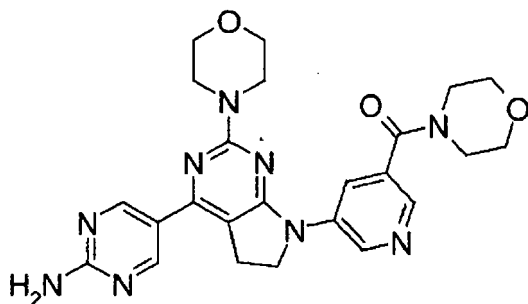
Usando (3-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (112 mg) y metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (25,8 mg) obtenida en la etapa A del ejemplo 1-D-139 en lugar de 2-piperazin-1-il-etanol, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-153, se obtuvo {3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-227) como un sólido marrón (18,6 mg, 22 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, s), 7,15 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 6,62-6,47 (3H, m), 5,24 (2H, sa), 3,88-3,65 (14H, m), 3,46-3,37 (5H, m), 3,07 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 2,91 (3H, s), 2,51-2,39 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 1-D-228

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona (D-228)



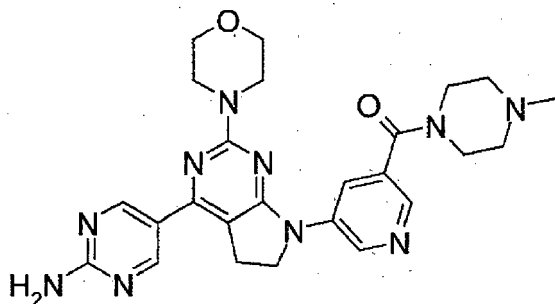
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (5-bromo-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona (38 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-228) como un polvo amarillo (45 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,21 (1H, d, $J=2,8\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,28 (2H, d, $J=1,3\text{Hz}$), 8,23 (2H, t, $J=2,2\text{Hz}$), 5,76 (1H, s), 4,14 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,71 (14H, s), 3,55-3,51 (2H, m), 3,34 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-229

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-229)



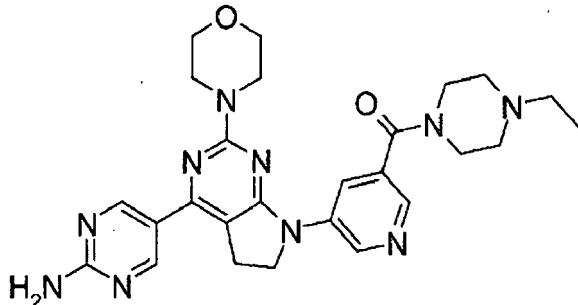
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (5-bromo-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (40 mg, preparada según la etapa A del ejemplo 1-D-25) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-3-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-229) como un polvo de color amarillo pálido (42 mg, 91 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, s), 8,83 (2H, s), 8,26 (2H, s), 7,13 (1H, s), 5,76 (1H, s), 4,14 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,71 (8H, s), 3,34 (10H, s), 2,40 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 503 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-230

[5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-230)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (5-bromo-piridin-3-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (42 mg, preparada según la etapa A del ejemplo 1-D-25) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-3-il]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-230) como un polvo de color amarillo pálido (46 mg, 96 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,16 (1H, s), 8,83 (2H, d, $J=1,0\text{Hz}$), 8,25 (2H, s), 7,13 (1H, s), 5,76 (1H, d, $J=1,3\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 3,71 (8H, s), 3,34 (8H, s), 2,44 (2H, s), 1,04 (3H, s).

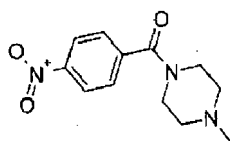
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 517 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-231

[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-231)

Etapa A

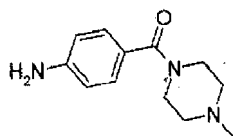
(4-Metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona



Usando ácido 4-nitro-benzoico (1 g) en lugar de ácido 3-nitro-benzoico, y 1-metil-piperazina (797 μ l) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto.

Etapa B

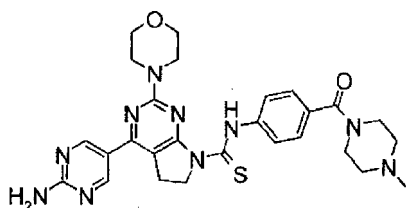
(4-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



Usando (4-metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (291 mg, 22 %).

Etapa C

[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-231)



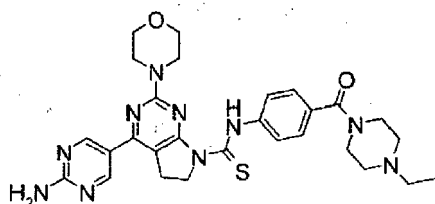
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y (4-amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (39,5 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, y tiosfogeno (22,9 μ l) en lugar de trifosgeno, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-231) como un sólido amarillo (28,1 mg, 33 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 13,10 (1H, s), 8,88 (2H, s), 7,82 (2H, d, J=8,4Hz), 7,52 (2H, d, J=8,4Hz), 4,38 (2H, t, J=8,4Hz), 3,74-3,67 (8H, ma), 3,52-3,38 (4H, ma), 3,26 (2H, t, J=8,4Hz), 3,17-3,04 (4H, ma), 2,83 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 (M+H) $^+$

Ejemplo 1-D-232

[4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-232)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9

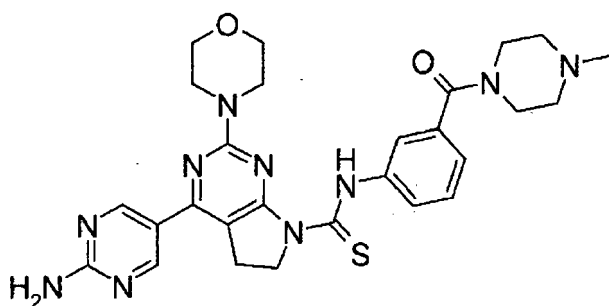
mg) y (4-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (42 mg) obtenida en la etapa B del ejemplo 1-D-103 en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, y tiofosgeno (22,9 μ l) en lugar de trifosgeno, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 para obtener el compuesto deseado (D-232) como un sólido incoloro (54,1 mg, 62 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 13,11 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,83 (2H, d, J=8,6Hz), 7,54 (2H, d, J=8,6Hz), 4,39 (2H, t, J=8,0Hz), 3,72 (8H, s), 3,59-3,44 (4H, ma), 3,28 (2H, t, J=8,0Hz), 3,22-3,01 (6H, m), 1,23 (3H, t, J=7,3Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 (M+H) $^+$

Ejemplo 1-D-233

[3-(4-Metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-233)



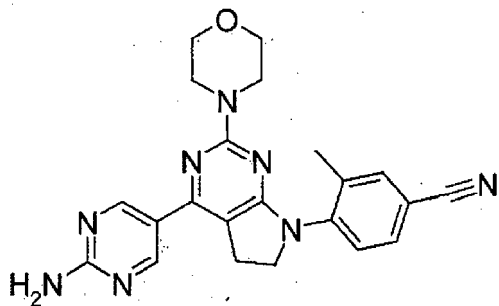
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y (3-amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (56 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C del ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-233) como un polvo de color marfil (11 mg, 13 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 13,07 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,80 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=8,1Hz), 7,49 (1H, t, J=7,7Hz), 7,29 (2H, s), 7,25-7,23 (1H, m), 4,38 (2H, t, J=8,1Hz), 3,70 (8H, sa), 3,61 (4H, sa), 3,27 (2H, t, J=8,1Hz), 2,33 (4H, sa), 2,20 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-234

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzonitrilo (D-234)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (300 mg) y 3-metil-4-bromobenzonitrilo (120 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzonitrilo, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior usando 54 mg del producto en bruto para

obtener el compuesto deseado (D-234) como un polvo de color marfil (32 mg, 94 %).

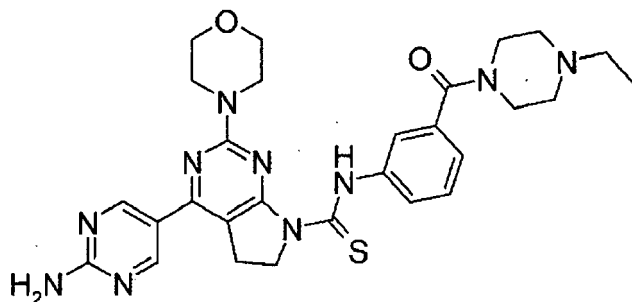
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,81 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J=8,4, 1,6\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,07 (2H, s), 4,03 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,56 (8H, sa), 3,31 (2H, sa), 2,26 (3H, s).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 415 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-235

10 [3-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-235)



15 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y (3-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (105 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C del ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-

20 pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-235) como un polvo de color amarillo pálido (22 mg, 26 %).

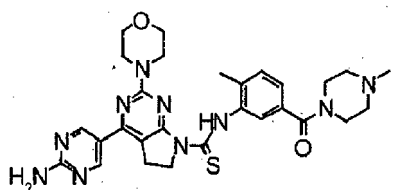
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 13,07 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 7,49 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,29 (2H, s), 7,26-7,23 (1H, m), 4,38 (2H, t, $J=8,2\text{Hz}$), 3,70 (8H, s), 3,66-3,63 (2H, m), 3,42 (4H, sa), 3,27 (2H, sa), 2,40 (4H, sa), 1,02 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-236

30 [2-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-236)



35 De la misma manera que el ejemplo 1-D-17, usando 1-metil-piperazina en lugar de 1-etilpiperazina, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico. Usando un producto en bruto (82 mg) de [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-

40 morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un polvo incoloro (7 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,5 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,29 (2H, s), 7,23 (1H, m), 4,39 (2H, m), 3,65 (8H, m), 3,60-3,24 (6H, m), 2,31-2,20 (7H, m), 2,18 (3H, s).

45

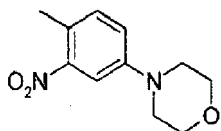
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-237

(2-Metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-237)

5 Etapa A

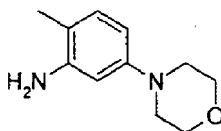
4-(4-Metil-3-nitro-fenil)-morfolina



10 A 4-bromo-1-metil-2-nitro-benceno (500 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (120 mg) y fosfato de potasio (928 mg), se le añadieron morfolina (242 mg), S-Phos (95 mg) y DMF sometida a desaireación (5 ml), seguido por irradiación de onda ultrasónica durante 5 minutos. Se agitó esto a 110 °C durante 5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras retirarse por filtración el sulfato de magnesio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=4/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido naranja (478 mg, 93 %).

20 Etapa B

2-Metil-5-morfolin-4-il-fenilamina



25 A una disolución en metanol (10 ml) de 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-morfolina (22 mg) obtenida en la etapa A, se le añadieron cinc (65 mg) y cloruro de amonio (16 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras filtración a través de Celite, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=30/1) para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (17 mg, 90 %).

30 Etapa C

(2-Metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-237)



35 A una disolución de diclorometano/hidrogenocarbonato de sodio saturado en agua=1/1 (14 ml) de bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), se le añadió gota a gota fosgeno (disolución al 20 % en tolueno, 0,41 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la fase orgánica, y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras retirarse por filtración el sulfato de magnesio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. A esto, se le añadió diclorometano (7 ml), y se le añadieron 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina (59 mg) obtenida en la etapa B y trietilamina (58 µl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A esto, se le añadieron agua y disolución acuosa de HCl 1 M, seguido por extracción con diclorometano/metanol=50/1, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), para obtener (2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-237) como un sólido de color marfil (131 mg, 91 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,30 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,35 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 6,69 (1H, dd, $J=2,6\text{Hz}$, $8,3\text{Hz}$), 5,32 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,80 (12H, m), 3,20 (6H, m), 2,24 (3H, s)

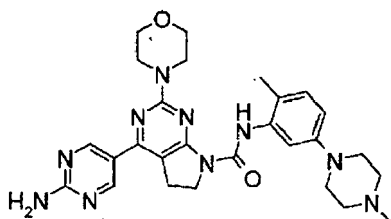
CL-EM (ESI+) m/z 518,14 ($\text{M}+\text{H}^+$)

5

Ejemplo 1-D-238

[2-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-238)

10



Usando 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69 mg) obtenida usando 1-metil-piperazina en lugar de morfolina de la misma manera que la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-D-237, en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, a partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-238) como un sólido de color marfil (82 mg, 56 %).

15

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,30 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,34 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 6,71 (1H, dd, $J=8,3\text{Hz}$, $2,2\text{Hz}$), 5,27 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,78 (8H, m), 3,20 (6H, m), 2,56 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,23 (3H, s)

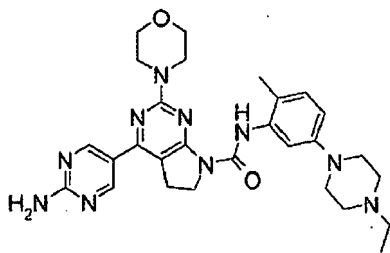
CL-EM (ESI+) m/z 531,19 ($\text{M}+\text{H}^+$)

25

Ejemplo 1-D-239

[5-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-239)

30



Usando 5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenilamina (73 mg) obtenida usando 1-etil-piperazina en lugar de morfolina de la misma manera que la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-D-237, en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, a partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg), de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo [5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-239) como un sólido de color marfil (62 mg, 41 %).

35

40

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,20 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,34 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 6,71 (1H, dd, $J=8,3\text{Hz}$, $2,6\text{Hz}$), 5,31 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,59 (4H, m), 2,48 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 2,23 (3H, s), 1,12 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$)

CL-EM (ESI+) m/z 545,15 ($\text{M}+\text{H}^+$)

45

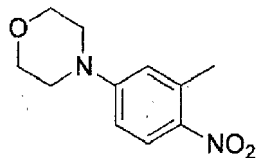
Ejemplo 1-D-240

(2-Metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-240)

50

Etapa A

4-(3-Metil-4-nitro-fenil)-morfolina



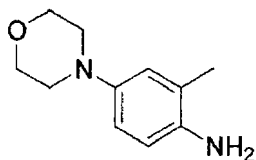
5

A una disolución en DMSO (8 ml) de 4-fluoro-2-metil-1-nitro-benceno (500 mg), se le añadieron carbonato de potasio (668 mg) y morfolina (0,42 ml), seguido por agitación a 80 °C durante 18 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, y se añadió agua (30 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 mlx2). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado sobre sulfato de magnesio. Tras retirarse por filtración el sulfato de magnesio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (680 mg, 95 %).

10

Etapa B

2-Metil-4-morfolin-4-il-fenilamina



15

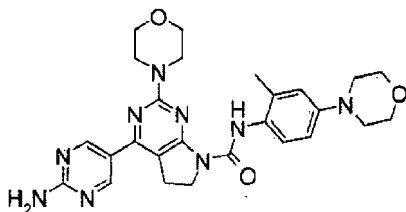
Usando 4-(3-metil-4-nitro-fenil)-morfolina (680 mg) obtenida en la etapa A en lugar de 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-morfolina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-237, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido marrón (550 mg, 94 %).

20

Etapa C

(2-Metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-240)

25



30

Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 2-metil-4-morfolin-4-il-fenilamina (39 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo (2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Usando 195 mg de este compuesto, se eliminó el grupo PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-240) (90 mg, 63 %).

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,23 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,47 (1H, m), 6,82 (2H, m), 5,31 (2H, s), 4,22 (2H, t, J=8,2Hz), 3,88 (4H, m), 3,77 (8H, m), 3,23 (2H, t, J=8,2Hz), 3,15 (4H, m), 2,30 (3H, s)

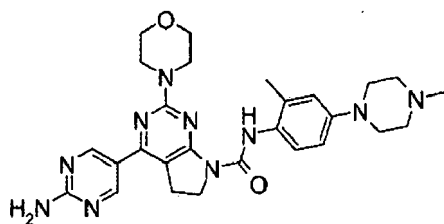
40

CL-EM (ESI+) m/z 518,1 (M+H)⁺

Ejemplo 1-D-241

[2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-241)

45



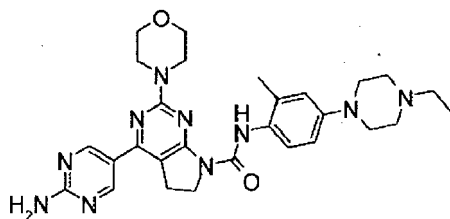
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), y 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (63 mg) obtenida usando 1-metil-piperazina en lugar de morfolina de la misma manera que la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-D-240, en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-241) (110 mg, 75 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,21 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,43 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 6,82 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,21 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,61 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,28 (3H, s)

CL-EM (ESI+) m/z 531,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 1-D-242

[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-242)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), y 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenilamina (67 mg) obtenida usando 1-etil-piperazina en lugar de morfolina de la misma manera que la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-D-240, en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-2377, se obtuvo [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-242) (110 mg, 76 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,20 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,43 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,82 (2H, m), 5,32 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,62 (4H, m), 2,49 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 1,14 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$)

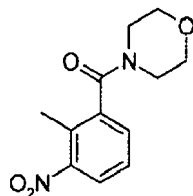
CL-EM (ESI+) m/z 545,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 1-D-243

[2-Metil-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-243)

Etapa A

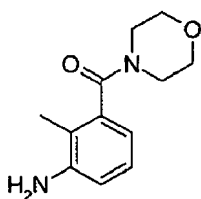
(2-Metil-3-nitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona



A una disolución en DMF (10 ml) de ácido 2-metil-3-nitro-benzoico (500 mg) y morfolina (361 mg), se le añadieron WSCI (793 mg), HOBt (560 mg) y N-etildisopropilamina (1,44 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente. A esto, se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo, que se lavó posteriormente con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 40/1 a 10/1) para obtener el compuesto deseado (587 mg, 85 %).

10 Etapa B

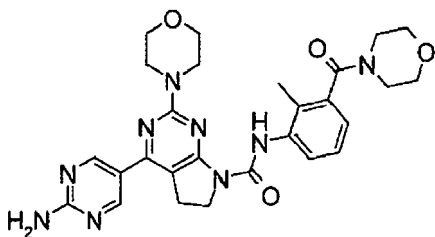
(3-Amino-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona



Usando (2-metil-3-nitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (587 mg) obtenida en la etapa A en lugar de 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-morfolina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-237, se obtuvo el compuesto deseado (385 mg, 75 %).

20 Etapa C

[2-Metil-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-243)



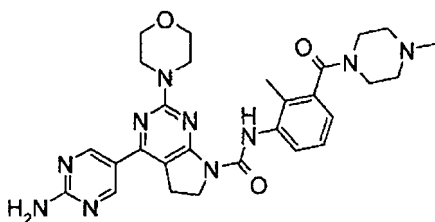
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y (3-amino-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (67 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo [2-metil-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-243) (60 mg, 40 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,44 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,66 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,30 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 5,30 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J=8,5\text{Hz}$), 3,82 (12H, m), 3,57 (2H, m), 3,26 (4H, m), 2,27 (3H, s)

CL-EM (ESI+) m/z 546,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

40 Ejemplo 1-D-244

[2-Metil-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-244)



45

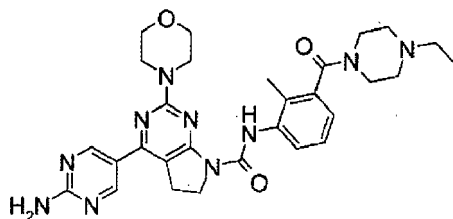
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), y (3-amino-2-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (71 mg) obtenida usando 1-metil-piperazina en lugar de morfolina de la misma manera que la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-D-243, en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo [2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-244) (45 mg, 29 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,42 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,66 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,81 (10H, m), 3,57 (2H, m), 3,25 (4H, m), 2,28 (8H, m)

CL-EM (ESI+) m/z 559,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 1-D-245

[3-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-245)



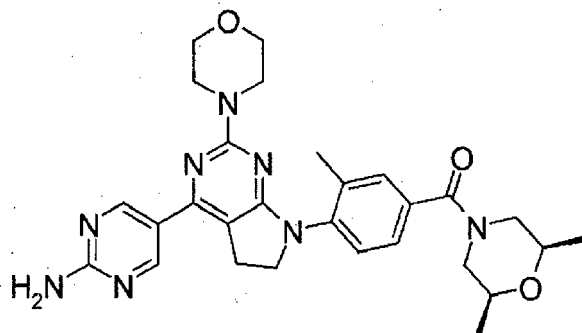
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), y (3-amino-2-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (76 mg) obtenida usando 1-etil-piperazina en lugar de morfolina de la misma manera que la etapa A y la etapa B del ejemplo 1-D-243, en lugar de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-237, se obtuvo [3-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 2 para obtener el compuesto deseado (D-245) (45 mg, 28 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,42 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,65 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J=8,3\text{Hz}$), 3,82 (10H, m), 3,26 (4H, m), 2,52 (2H, m), 2,44 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 2,26 (3H, s), 1,09 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$)

CL-EM (ESI+) m/z 573,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 1-D-246

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (D-246)



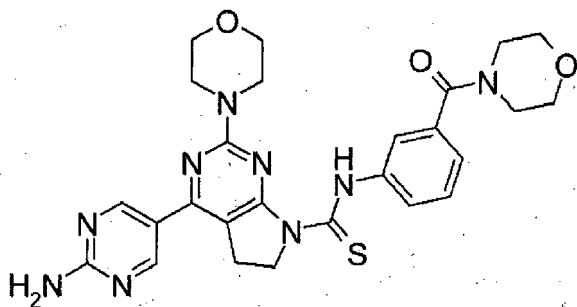
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (44 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-246) como un polvo de color amarillo pálido (22 mg, 45 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8,70 (2H, s), 7,43-7,38 (3H, m), 4,20 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 3,67 (14H, sa), 3,35 (2H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 2,31 (3H, s), 1,29-1,08 (6H, m).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-247

10 [3-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-247)



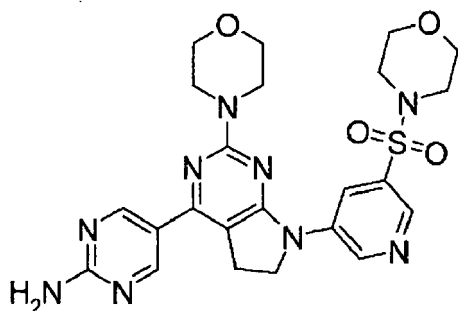
15 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) y (3-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (34 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C del ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-247) como un polvo de color amarillo pálido (50 mg, 61 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 13,07 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,50 (1H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 7,28-7,24 (1H, m), 7,28 (2H, s), 4,39 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,27 (2H, sa), 3,71 (8H, s), 3,62 (8H, sa).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-248

30 5-{7-[5-(Morfolin-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-248)



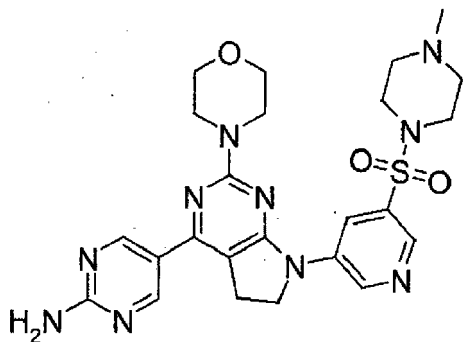
35 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 4-(5-bromo-piridin-3-sulfonil)-morfolina (preparada a partir de cloruro de 5-bromo-piridin-3-sulfonilo y morfolina, 60 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(7-[5-(morfolin-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-248) como un polvo de color marfil (65 mg, 67 %).

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 8,99 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 8,84 (2H, s), 8,52 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,74-3,66 (12H, m), 3,37 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,97-2,93 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-249

- 5 5-{7-[5-(4-Metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-249)



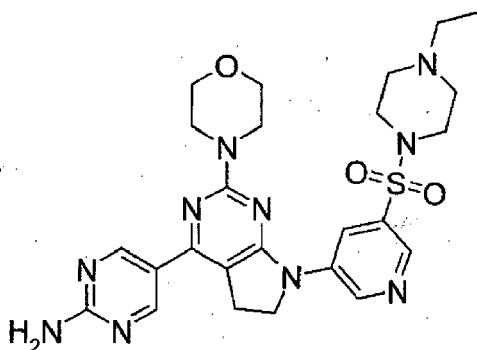
- 10 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 1-(5-bromo-piridin-3-sulfonil)-4-metil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 5-bromo-piridin-3-sulfonilo y N-metilpiperazina, 65 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-(5-{7-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina, y luego se eliminaron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior para obtener el compuesto deseado (D-249) como un polvo de color blanco lechoso (66 mg, 66 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,17 (1H, s), 8,97 (1H, d, J=1,8Hz), 8,84 (2H, s), 8,52 (1H, s), 7,12 (2H, s), 4,22 (2H, t, J=8,0Hz), 3,75-3,70 (8H, m), 3,37 (2H, t, J=8,0Hz), 2,97 (4H, sa), 2,38 (4H, sa), 2,15 (3H, s).

- 20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-250

- 25 5-{7-[5-(4-Etil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-250)



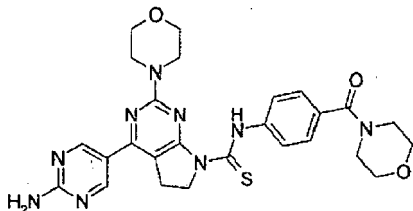
- 30 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 1-(5-bromo-piridin-3-sulfonil)-4-etil-piperazina (preparada a partir de cloruro de 5-bromo-piridin-3-sulfonilo y N-etilpiperazina, 70 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de (5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-250) como un polvo de color blanco lechoso (46 mg, 45 %).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,18(1H,s),8,96 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,84 (2H, s), 8,51 (1H, s), 7,17 (2H, s), 4,22 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,75-3,69 (8H, m), 3,37 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,95 (4H, sa), 2,43 (4H, sa), 2,30 (2H, q, J=7,1 Hz), 0,92 (3H, t, J=7,1 Hz).

- 40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-251

5 Ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico [4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida (D-251)



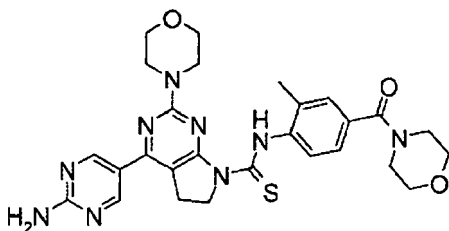
10 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (37,1 mg) obtenida en la etapa B en el ejemplo 1-D-104 en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, y tiofosgeno (22,9 μ l) en lugar de trifosgeno, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo [4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un producto en
15 bruto. Además, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo el compuesto deseado (D-251) como un sólido incoloro (40,1 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_4) δ : 9,18 (2H, s), 7,71 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,3 Hz), 4,74 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,12-4,04 (8H, ma), 4,01-3,95 (6H, ma), 3,82-3,77 (2H, ma), 3,33-3,26 (2H, ma).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 548 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-252

25 [2-Metil-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-252)



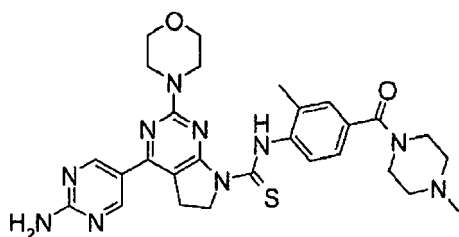
30 Usando (bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y (4-amino-3-metilfenil)-morfolin-4-il-metanona (49,0 mg, 0,222 mmol) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metilfenil)-metanona, se formó tiourea de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, para obtener un producto en bruto de [2-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un sólido marrón (80,2 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el
35 compuesto deseado (D-252) como un polvo amarillo (24,9 mg, 30 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,54 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,53 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,37 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,50 (2H, sa), 4,58 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,84-3,64 (12H, m), 3,25 (2H, t, J=7,9 Hz), 2,34 (3H, s), 2,14-1,91 (4H, m).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 562 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-253

45 [2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-253)



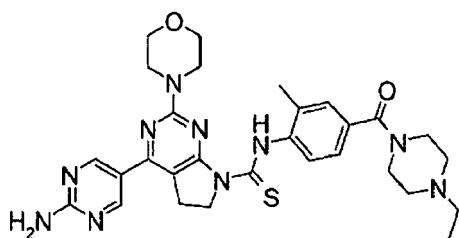
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y (4-amino-3-metilfenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (51,9 mg; 0,222 mmol) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, se formó tiourea de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, para obtener un producto en bruto de [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un sólido marrón (64,2 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-253) como un polvo amarillo (32,7 mg, 38 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,57 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,58 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,31 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 5,47 (2H, sa), 4,58 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,86-3,42 (16H, m), 3,26 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,81 (3H, s), 2,35 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 575 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-254

[4-(4-Etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-254)



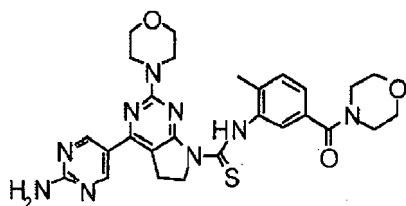
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y (4-amino-3-metilfenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (55,0 mg, 0,222 mmol) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, se formó tiourea de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, para obtener un producto en bruto de [4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un sólido marrón (68,4 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-254) como un polvo amarillo (33,7 mg, 39 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,57 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,58 (1H, d, $J=8:1$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,31 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 5,44 (2H, sa), 4,58 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,75-3,72 (16H, m), 3,26 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,10 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 2,35 (3H, s), 1,39 (1H, t, $J=6,9$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 589 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-255

[2-Metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-255)



De la misma manera que el ejemplo 1-D-17, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina y (4-amino-3-metil-fenil)-(morfolin-4-il)-metanona en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico. Usando un producto en bruto (150 mg) de [2-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo [2-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico como un polvo incoloro (68 mg, 65 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) (ppm): 12,4 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,49 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,25 (2H, s), 4,35 (2H, m), 3,65-3,45 (16H, m), 3,30 (2H, m), 2,26 (3H, s).

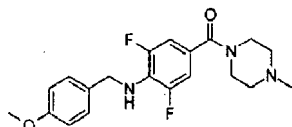
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 562 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-256

[2,6-Difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-256)

Etapa A

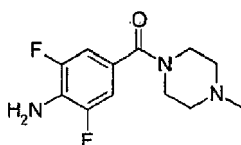
[3,5-Difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



Usando ácido 3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-benzoico (95,4 mg) obtenido en la etapa B en el ejemplo 1-D-24 y 1-metil-piperazina (43,3 μl) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-24, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (82 mg, 67 %).

Etapa B

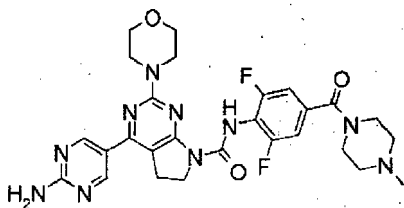
(4-Amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



Usando [3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (82 mg) obtenida en la etapa A en lugar de [3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-24, se obtuvo el compuesto deseado (46 mg, 82 %).

Etapa C

[2,6-Difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-256)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (46 mg) obtenida en la etapa B en lugar de (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, de la misma manera que la etapa E en el ejemplo 1-D-24, se obtuvo [2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-256) como un sólido

incoloro (3,0 mg, 3 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,59 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,27 (2H, t, J=5,8 Hz), 7,23 (2H, sa), 4,04 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,78-3,52 (10H, ma), 3,30-3,20 (4H, ma), 2,41-2,26 (4H, ma), 2,20 (3H, s).

5

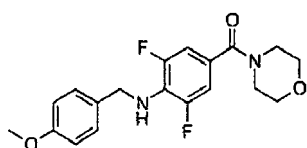
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 581 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-257

10 [2,6-Difluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-257)

Etapa A

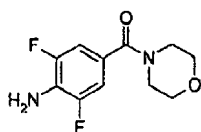
15 [3,5-Difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona



20 Usando ácido 3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-benzoico (95,4 mg) obtenido en la etapa B en el ejemplo 1-D-24 y morfolina (33,8 μl) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-24, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto (111 mg, 94 %).

Etapa B

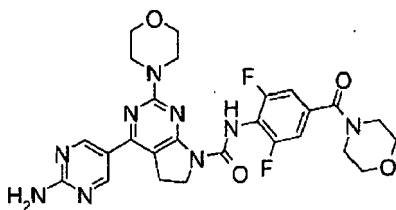
25 (4-Amino-3,5-difluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona



30 Usando [3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona (111 mg) obtenida en la etapa A en lugar de [3,5-difluoro-4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-24, se obtuvo el compuesto deseado (58,5 mg, 79 %).

Etapa C

35 [2,6-Difluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-257)



40 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (43,6 mg) obtenida en la etapa B en lugar de (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, de la misma manera que la etapa E en el ejemplo 1-D-24, se obtuvo [2,6-difluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-257) como un sólido incoloro (12,1 mg, 14 %).

45

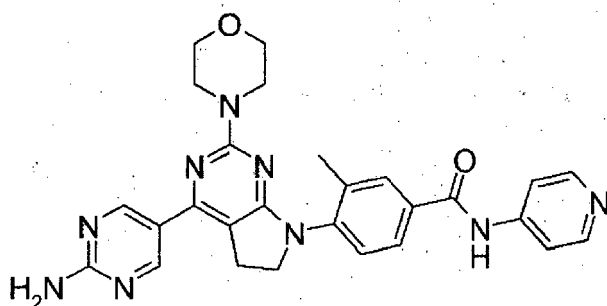
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,59 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (1H, s), 4,03 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,74-3,55 (16H, ma), 3,26-3,21 (2H, m).

50

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 568 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-258

5 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (D-258)



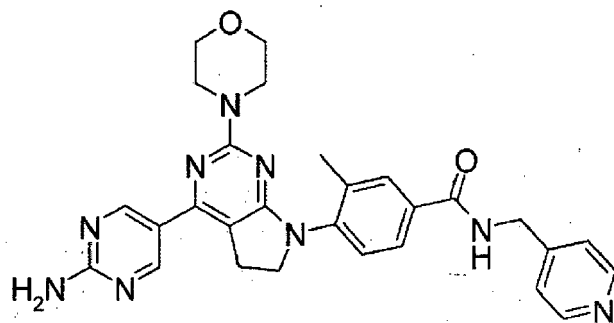
10 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y 4-bromo-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (41 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-258) como un polvo de color amarillo pálido (22 mg, 9 %).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,12 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,64 (1H, d, J=5,8 Hz), 8,09 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,94 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,33 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,95 (1H, s), 4,05 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,56 (4H, s), 3,39 (6H, s), 2,31 (3H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-259

25 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-metilbenzamida (D-259)



(Etapa A)

30 Ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzoico

35 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (60 mg) en lugar de ácido 4-bromobenzoico, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-19, se obtuvo un producto en bruto de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzoico (31 mg, 25 %).

(Etapa B)

40 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-metilbenzamida (D-259)

Se trataron ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-

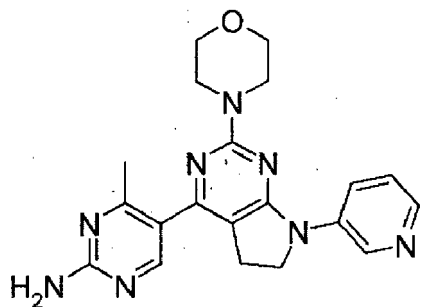
7-il)-3-metil-benzoico obtenido en la etapa A anterior (31 mg) y 4-(aminometil)-piridina (6 μ l) de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19 para dar un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-piridin-4-ilmetil-benzamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-259) como un aceite de color marrón pálido (10 mg, 10 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,51 (2H, s), 7,86 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,45-7,41 (3H, m), 5,49 (2H, d, $J=0,3$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,64 (8H, sa), 3,39 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 2,33 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-260

4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-260)



(Etapa A)

A una disolución de (5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (1,28 g) obtenida mediante la reacción de 5-bromo-4-metil-pirimidin-2-ilamina y cloruro de 4-metoxibencilo en DMF en presencia de hidruro de sodio al 60 % en aceite, y ácido triisopropil-bórico (1,94 ml) en THF/tolueno (4,2 ml/17 ml), a -78 $^\circ\text{C}$, se le añadió disolución de *n*-butil-litio-hexano (1,6 M, 4,5 ml) gota a gota, seguido por agitación a -78 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml), y se filtró un precipitado incoloro resultante a partir de la adición de HCl concentrado (500 μ l), para obtener ácido 2-{bis-(4-metoxi-bencil)-amino}-4-metil-pirimidin-5-borónico. Entonces, se agitaron el precipitado incoloro resultante (787 mg), pinacol (248 mg) y sulfato de magnesio (248 mg) en diclorometano (10 ml) durante 1 hora, seguido por eliminación por filtración de los productos insolubles, y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener bis-(4-metoxi-bencil)-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (275 mg, 29 %) como un producto amorfo incoloro.

(Etapa B)

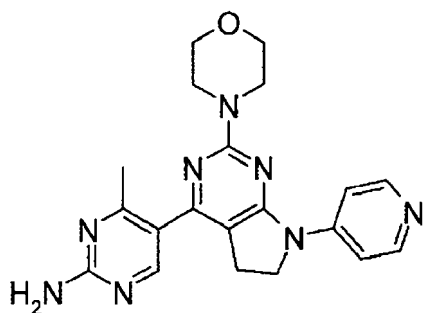
Usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (64 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-B-02 y bis-(4-metoxi-bencil)-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (105 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-D-260 en lugar de bis-(4-metoxibencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina usada en la etapa D en el ejemplo 1-B-01, se llevó a cabo la misma operación que la etapa D en el ejemplo 1-B-01, para obtener el compuesto deseado (D-260) como un polvo de color amarillo pálido (34 g, 43 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,07 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,23 (1H, dd, $J=8,7$, 3,0 Hz), 7,69 (1H, dt, $J=5,4$, 2,7 Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,7$, 4,8 Hz), 6,77 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,67 (8H, sa), 3,04 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,33 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-261

4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-261)



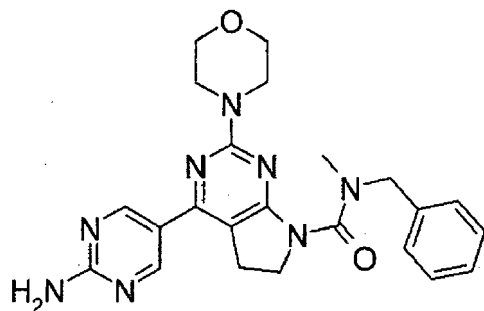
5 Usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (64 mg) obtenida en la etapa C en el ejemplo 1-B-01 y bis-(4-metoxi-bencil)-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (105 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-D-260 en lugar de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina usada en la etapa D en el ejemplo 1-B-01, se llevó a cabo la misma operación que la etapa D en el ejemplo 1-B-01, para obtener el compuesto deseado (D-261) como un polvo incoloro (19 mg, 25 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,45 (2H, d, J=6,4 Hz), 8,24 (2H, s), 7,81 (2H, d, J=6,4 Hz), 6,79 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,69 (8H, s), 3,04 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,32 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-262

Bencil-metilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-262)



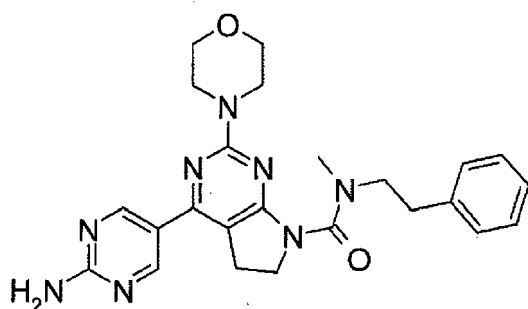
20 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80 mg) y N-metilbencilamina (69 μl) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina usada en la etapa D en el ejemplo 1-D-18, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de bencilmetil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-262) como un polvo incoloro (20 mg, 30 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,76 (2H, s), 7,36-7,29 (5H, m), 7,09 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,57-3,50 (8H, m), 3,15 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,91 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 447 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-263

Metil-fenetilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-263)



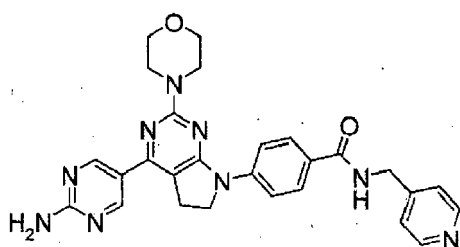
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80 mg) y N-metilfenetilamina (78 μ l) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina usada en la etapa D en el ejemplo 1-D-18, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de metilfenetil-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-263) como un polvo incoloro (37 mg, 56 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,76 (2H, s), 7,33-7,18 (5H, m), 7,08 (2H, s), 3,62-3,58 (12H, m), 3,07 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,99 (3H, s), 2,86 (2H, t, J=7,1 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-264

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-264)



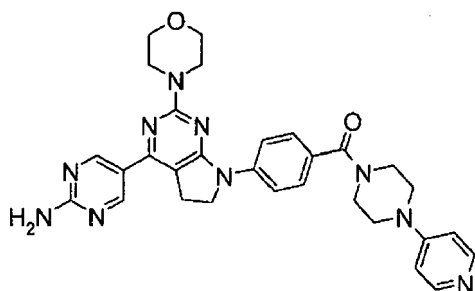
20 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y 4-(aminometil)piridina (18,5 μ l, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida como un sólido marrón (119 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-264) como un polvo amarillo (46,7 mg, 76 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,17 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,01 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J=3,6 Hz), 7,25 (2H, d, J=3,6 Hz), 7,11-7,06 (3H, m), 4,16 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,78-3,69 (8H, m), 3,39-3,24 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 510 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-265

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-265)



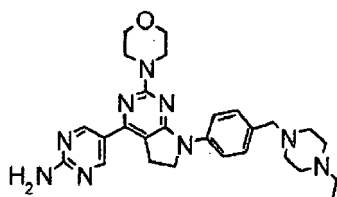
Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y 1-(4-piridil)piperazina (29,7 mg, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de {4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido marrón (116 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-265) como un polvo amarillo (47,4 mg, 69 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,32 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 7,87 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,52 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,68 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,84-3,82 (8H, m), 3,42-3,38 (4H, m), 3,32 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 1,62-1,58 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-266

5-{7-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-266)



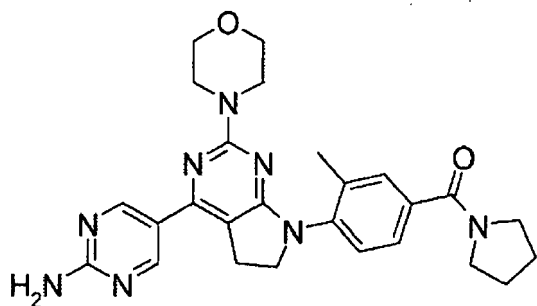
De la misma manera que el ejemplo 1-D-26, usando 1-etilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina, se obtuvo un producto en bruto de 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina. Usando un producto en bruto (117 mg) de 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metoxi-bencil)-amina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina como un polvo incoloro (61 mg, 77 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,79 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 7,05 (2H, s), 4,08 (2H, m), 3,70 (8H, s), 3,41-3,25 (4H, m), 2,55-2,28 (10H, m), 0,97 (3H, t.a).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-267

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona (D-267)



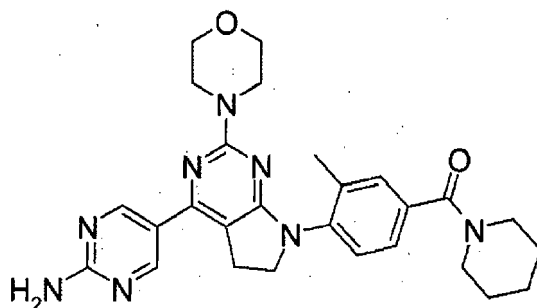
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (38 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-267) como un polvo de color amarillo pálido (7 mg, 16 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 8,83 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,27 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,00 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,69 (8H, s), 3,50 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,32 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,22 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,28 (3H, s), 2,01-1,89 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-268

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-piperidin-1-il-metanona (D-268)



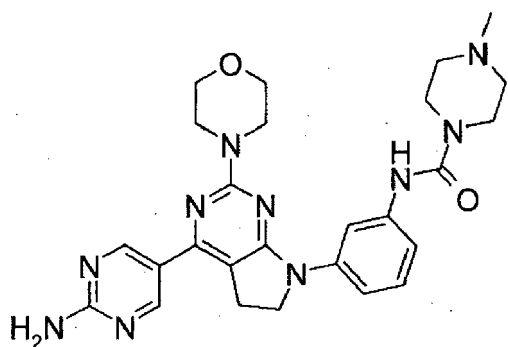
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-piperidin-1-il-metanona (40 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-piperidin-1-il-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-268) como un polvo de color marrón pálido (14 mg, 30 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,87 (3H, s), 7,99 (1H, s), 7,32-7,28 (3H, m), 3,99 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,69 (8H, s), 3,41 (2H, s), 3,32 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,21 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,28 (3H, s), 1,69-1,58 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-269

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico (D-269)



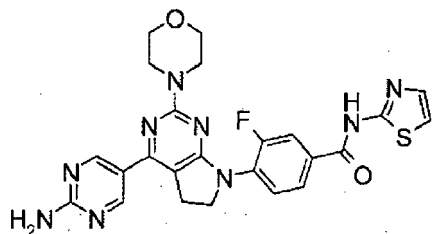
Usando {5-[7-(3-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (15 mg) en lugar de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y N-metilpiperazina (3,2 μ l) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-269) como un polvo de color marrón pálido (12 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (1H, s), 8,81 (2H, s), 8,31 (1H, s), 7,35-7,14 (4H, m), 4,05 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,72 (4H, dd, J=17,1, 4,7 Hz), 3,40 (14H, sa), 2,82 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 517 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-270

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-tiazol-2-il-benzamida (D-270)



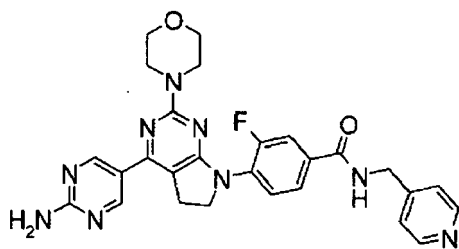
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 2-aminotiazol (23,6 mg, 0,236 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-tiazol-2-il-benzamida como un sólido amarillo (132 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-270) como un polvo amarillo (37,8 mg, 62 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,05 (1H, dd, J=12,7, 2,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J=7,7, 2,0 Hz), 7,88 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,58 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,30 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,22 (1H, m), 5,76 (2H, s), 4,18 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,66-3,62 (8H, m), 3,35 (2H, t, J=7,7 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 520 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-271

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-4-ilmetilbenzamida (D-271)



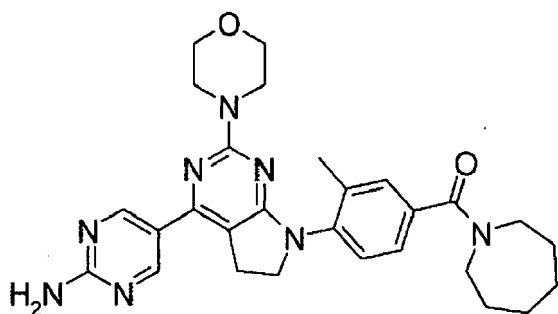
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 4-(aminometil)piridina (24,0 μ l, 0,236 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-N-piridin-4-ilmetil-benzamida como un sólido amarillo (134 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-271) como un polvo amarillo (49,4 mg, 79 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, t, J=5,8 Hz), 8,81 (2H, s), 8,51 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,88-7,76 (3H, m), 7,32 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,08 (2H, sa), 4,50 (2H, d, J=5,8 Hz), 4,12 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,63-3,60 (8H, m), 3,32-3,31 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 528 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-272

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-azepan-1-il-metanona (D-272)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y azepan-1-il-(4-bromo-3-metilfenil)-metanona (41 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de azepan-1-il-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-272) como un polvo de color marrón pálido (16 mg, 33 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J=8,1, 2,0 Hz), 4,01 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,67 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,46 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,35 (10H, sa), 2,28 (3H, s), 1,84-1,64 (8H, m).

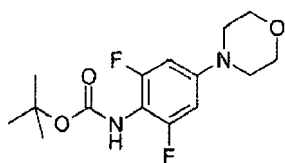
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 515 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-273

(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-273)

Etapa A

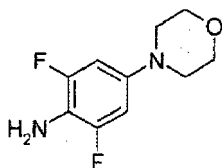
Éster terc-butílico del ácido (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico



Usando N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (408 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-D-18 y morfolina (130 μ l) en lugar de 1-etil-piperazina, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-18, se obtuvo el compuesto deseado como un producto en bruto.

Etapa B

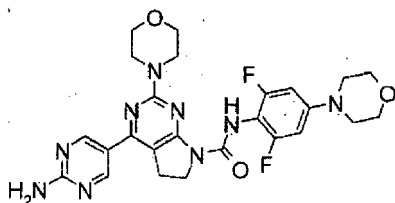
2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina



Usando éster terc-butílico del ácido (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico obtenido en la etapa A en lugar de N-Boc-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-18, se obtuvo el compuesto deseado (49,5 mg, 23 %).

Etapa C

(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-273)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (91,6 mg) y 2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (49,5 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-273) como un sólido amarillo (33,6 mg, 31 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,15 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,18 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=11,5 Hz), 4,01 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,75-3,63 (12H, m), 3,23 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,19-3,12 (4H, ma).

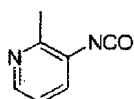
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 540 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-274

(2-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-274)

Etapa A

3-Isocianato-2-metil-piridina



A una disolución en acetonitrilo (5 ml) de ácido 2-metilnicotínico (400 mg, 2,92 mmol) y DMF (11,2 μ l, 0,156 mmol), se le añadió dicloruro de oxalilo (501 μ l, 5,83 mmol) gota a gota, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, para obtener un producto en bruto de cloruro del ácido 2-metilnicotínico como un líquido amarillo (470 mg).

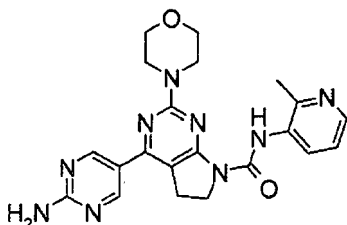
5 Se disolvió esto en acetonitrilo, y se añadió azida de sodio (227,5 mg, 3,50 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml), seguido por extracción cinco veces con diclorometano (30 ml). Se combinaron los extractos, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Posteriormente, se separó por filtración el sulfato de sodio, y se concentró el filtrado a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de 2-metilnicotinoil-azida como un sólido amarillo (490 mg).

A esto se le añadió tolueno (5 ml), seguido por agitación a 50 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un producto en bruto de 3-isocianato-2-metil-piridina como un sólido de color marfil (313 mg).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 135 (M+H)⁺.

Etapa B

20 (2-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-274)



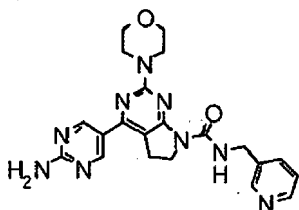
25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y un producto en bruto (59,7 mg) de 3-isocianato-2-metil-piridina obtenida en la etapa A en lugar de isocianato de 2-clorofenilo, se formó urea de la misma manera que el ejemplo 1-D-217, para obtener un producto en bruto de (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido amarillo (103 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-274) como un polvo amarillo (14,4 mg, 22 %).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm: 10,69 (1H, s), 8,92 (2H, s), 8,47 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,41 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J=4,9, 8,6 Hz), 5,68 (2H, sa), 4,24 (2H, t, J=8,3 Hz), 4,04-3,69 (8H, m), 3,27 (2H, t, J=8,3 Hz), 2,70 (3H, s).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-275

40 (Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-275)



45 De la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 3-aminometil-piridina (0,03 ml) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, se obtuvo un producto en bruto de (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (85 mg) de (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxibencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-

carboxílico como un polvo amarillo (24 mg, 44 %).

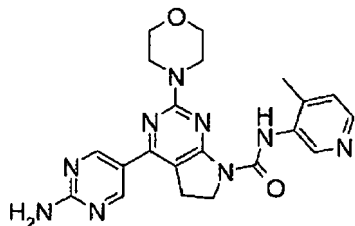
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,00 (2H, s), 8,90-8,10 (4H, m), 7,48-7,18 (4H, m), 4,71 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,68 (8H, m), 3,25 (2H, m).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 434 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-276

10 (4-Metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-276)



15 Usando ácido 4-metilnicotínico en lugar de ácido 2-metilnicotínico, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-274, se obtuvo un producto en bruto de 3-isocianato-4-metilpiridina. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) y el producto en bruto obtenido (59,7 mg) de 3-isocianato-4-metilpiridina en lugar de isocianato de 2-clorofenilo, se formó urea de la misma manera que el ejemplo 1-D-217, para obtener un producto en bruto de (4-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un sólido amarillo (132 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-276) como un polvo amarillo (51,0 mg, 79 %).

20

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,86 (2H, s), 8,49 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,77 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,29 (2H, sa), 4,08 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,79-3,60 (8H, m), 3,27 (2H, t, J=7,9 Hz), 2,47 (3H, s).

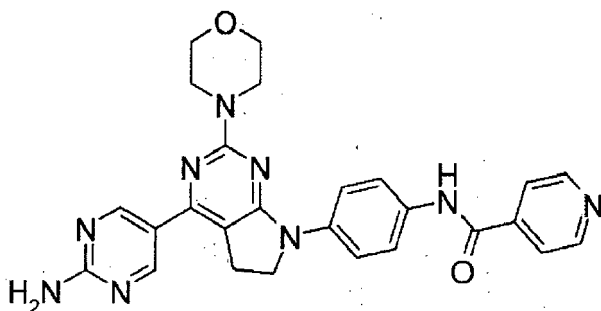
25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 434 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-277

30

N-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-isonicotinamida (D-277)



35 Usando {5-[7-(4-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (15 mg) en lugar de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y ácido isonicotínico (3,8 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, se obtuvo un producto en bruto de N-[4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-isonicotinamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-277) como un polvo naranja (12 mg, 100 %).

40

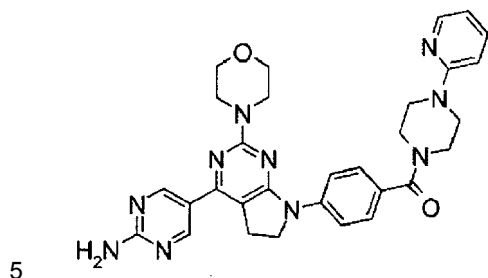
45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,50 (2H, s), 8,79 (4H, s), 7,87 (2H, d, J=4,8 Hz), 7,82-7,77 (4H, m), 7,08 (1H, s), 4,08 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,69 (8H, sa), 3,26 (2H, t, J=8,2 Hz).

45

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 496 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-278

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-278)



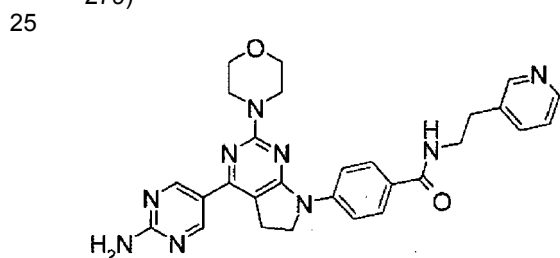
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y 1-(2-piridil)piperazina (27,7 μ l, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido marrón (88,2 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-278) como un polvo amarillo (47,4 mg, 100 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,11 (1H, dd, J=5,8, 1,8 Hz), 7,94 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,81-7,78 (1H, m), 7,53 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,26 (2H, sa), 7,11 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,83 (1H, t, J=5,8 Hz), 4,16 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,80-3,63 (8H, m), 3,32 (2H, t, J=7,9 Hz).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 565 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-279

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-279)



Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y 3-(2-aminoetil)piridina (21,4 μ l, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como un sólido marrón (72,0 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-279) como un polvo amarillo (40,4 mg, 85 %).

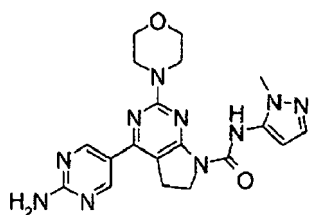
35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,68 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,48 (1H, dd, J=7,7, 5,1 Hz), 8,12 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,92 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,85 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,70 (1H, t, J=6,4 Hz), 7,15 (2H, sa), 4,13 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,79-3,67 (8H, m), 3,57 (2H, dt, J=6,4, 6,9 Hz), 3,32 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-280

(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-280)

45



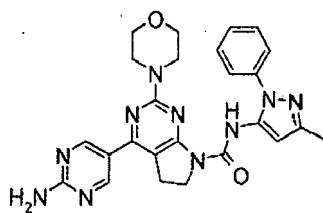
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y 2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (23,3 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-280) como un sólido incoloro (27,9 mg, 33 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,56 (1H, s), 8,82 (2H, d, J=10,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,22 (2H, s), 6,23 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,03 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,75-3,64 (11H, m), 3,24 (2H, t, J=8,7 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 423 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 1-D-281

(5-Metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-281)



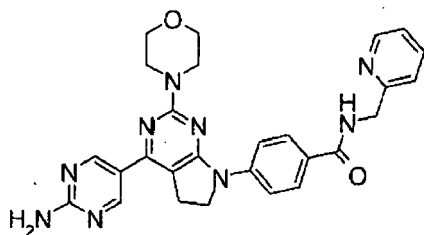
20 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) y 5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina (41,6 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-281) como un sólido incoloro (21,4 mg, 28 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,88 (1H, s), 8,79 (2H, s), 7,59-7,36 (5H, m), 7,22 (2H, s), 6,31 (1H, s), 4,04 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,48-3,36 (8H, ma), 3,22 (2H, t, J=8,3 Hz), 2,21 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 499 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 1-D-282

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (D-282)



40 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y 2-(aminometil)piridina (18,4 μl , 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-

4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida como un sólido marrón (119 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-282) como un polvo amarillo (41,8 mg, 90 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,12 (1H, t, J=5,6 Hz), 8,82 (2H, s), 8,63 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,02 (1H, m), 7,97 (4H, s), 7,55 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,51 (1H, m), 7,22 (2H, sa), 4,65 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,16 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,77-3,67 (8H, m), 3,32 (2H, t, J=8,0 Hz).

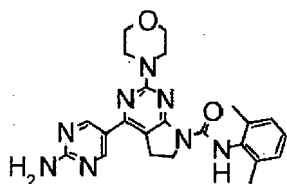
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 510 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 1-D-283

(2,6-Dimetilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-283)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-D-18, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 2,6-dimetil-anilina (34 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, se obtuvo un producto en bruto de (2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico. Usando un producto en bruto (126 mg) de (2,6-dimetilfenil)-amida del ácido 4-(2-bis-(4-metoxibencil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo (2,6-dimetilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un polvo incoloro (82 mg, 100 %).

20

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ (ppm): 10,2 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,13 (3H, s), 5,28 (2H, s), 4,23 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,76 (8H, s), 3,25 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,31 (6H, s).

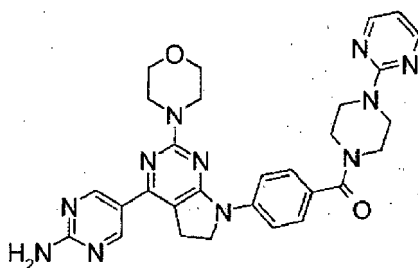
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 447 (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 1-D-284

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-284)

35



Usando ácido 4-(4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y diclorhidrato de 1-(2-pirimidil)piperazina (43,1 mg, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de {4-[4-[2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido marrón (131 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-284) como un polvo amarillo (40,7 mg, 79 %).

40

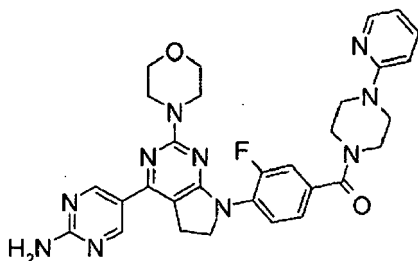
45

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,39 (2H, d, J=4,6 Hz), 7,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12 (2H, sa), 6,67 (1H, t, J=4,6 Hz), 4,14 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,86-3,52 (18H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-285

- 5 {4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-285)



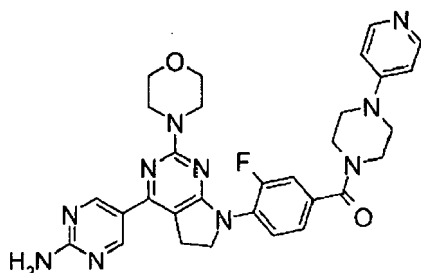
- 10 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 1-(2-piridil)piperazina (38,5 mg, 0,236 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (139 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-285) como un polvo amarillo (54,8 mg, 80 %).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,12 (1H, dd, J=5,3, 1,6 Hz), 7,81-7,72 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J=11,7, 1,6 Hz), 7,37 (1H, dd, J=8,4, 1,6 Hz), 7,26 (2H, sa), 7,07 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,84-6,77 (1H, m), 4,11 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,73-3,56 (8H, m), 3,34 (2H, t, J=7,9 Hz).

- 20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 583 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-286

- 25 {4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-286)



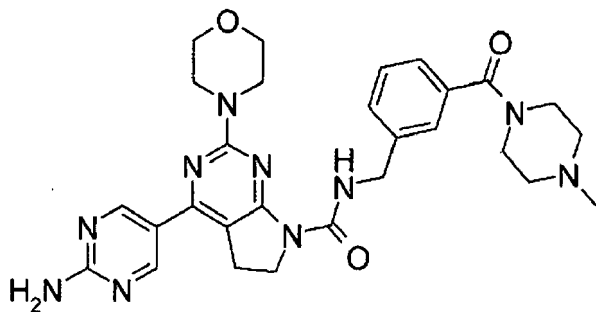
- 30 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 1-(4-piridil)piperazina (38,5 mg, 0,236 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (142 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-286) como un polvo amarillo (51,2 mg, 74 %).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,19 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,77 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J=11,9, 1,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,10 (2H, sa), 6,85 (2H, d, J=6,4 Hz), 4,10 (1H, t, J=7,7 Hz), 3,71-3,38 (18H, m).

- 40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 583 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1-D-287

3-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-287)



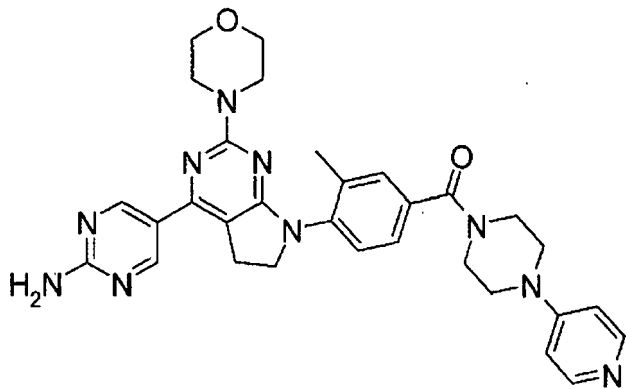
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-aminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (70 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de 3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-287) como un polvo incoloro (27 mg, 26 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,03 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 8,80 (2H, s), 7,45 (2H, d, $J=4,9$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,32 (1H, t, $J=4,4$ Hz), 7,19 (2H, s), 4,51 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 3,96 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,53-3,40 (16H, m), 3,17 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,29 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 559 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-288

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il}-3-metil-fenil)-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-288)



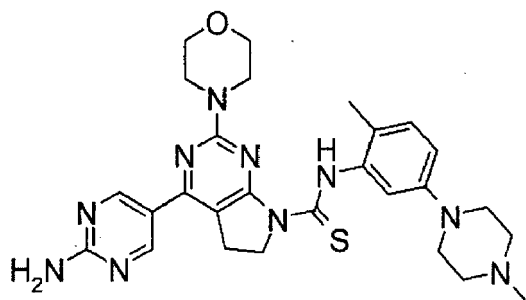
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (50 mg) obtenida de la misma manera en lugar de *t*-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil)-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-288) como un aceite incoloro (3 mg, 6 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD) δ (ppm): 8,65 (2H, s), 8,19 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,47 (2H, s), 7,19 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 4,23 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,87 (10H, sa), 3,68 (8H, sa), 3,36 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,34 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 579 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-289

[2-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-289)



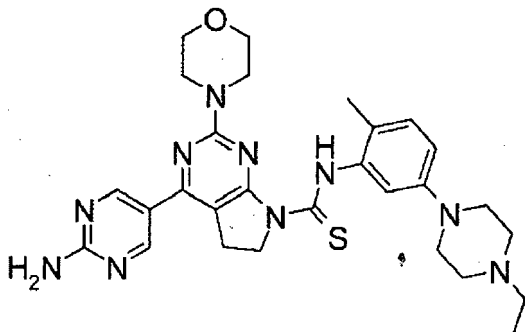
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C en el ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-289) como un sólido de color marfil (41 mg, 27 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,3 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,18 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,04 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,6, 8,3$ Hz), 5,31 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,72 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,56 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 2,34 (3H, s), 2,22 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-290

[5-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-290)



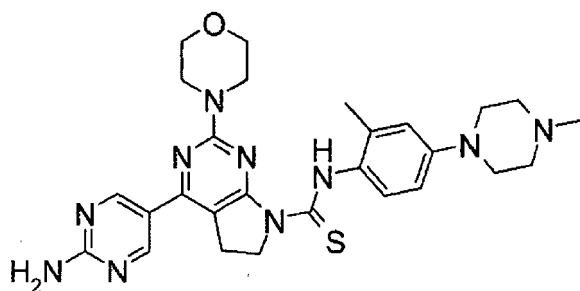
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y 2-metil-5-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamina (73 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C en el ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-5-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-290) como un sólido de color marfil (65 mg, 42 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,3 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,17 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,04 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=8,3, 2,6$ Hz), 5,33 (2H, s), 4,58 (2H, m), 3,73 (8H, m), 3,25 (6H, m), 2,59 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,11 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-291

[2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-291)



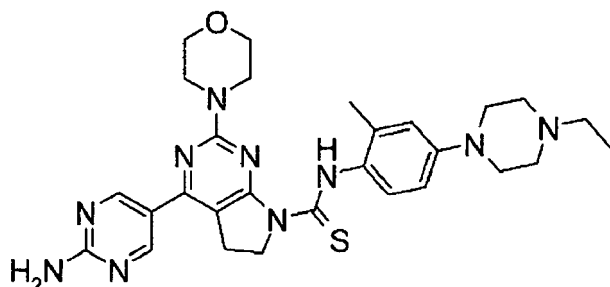
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C en el ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-291) como un sólido amarillo (35 mg, 23 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,25 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,26 (1H, m), 6,81 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,73 (8H, m), 3,23 (6H, m), 2,56 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,28 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 547 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-292

[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-292)



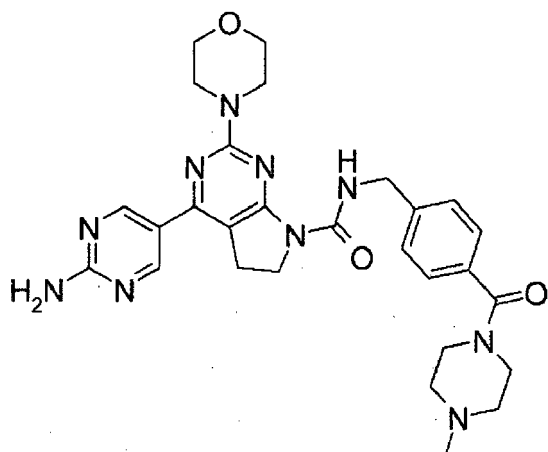
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) y 2-metil-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamina (73 mg) en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona en la etapa C en el ejemplo 1-D-17, de la misma manera que la etapa C del ejemplo 1-D-17, se obtuvo un producto en bruto de [2-metil-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 1 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-292) como un sólido de color amarillo pálido (42 mg, 27 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,25 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,26 (1H, m), 6,81 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,73 (8H, m), 3,23 (6H, m), 2,59 (4H, m), 2,49 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,13 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 561 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-D-293

4-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-293)



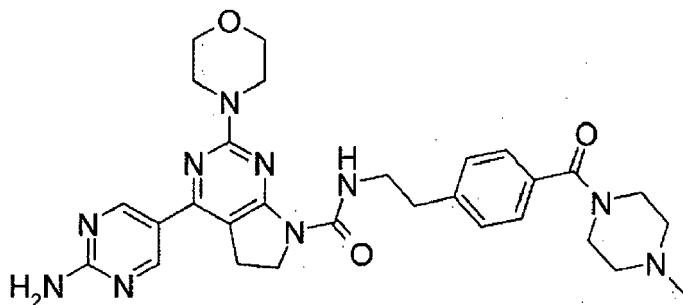
Se hizo reaccionar ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico con WSCI, HOBt, trietilamina y N-metilpiperazina en diclorometano, para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido [4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencil]-carbámico, y después se trató con TFA, para obtener (4-aminometil-fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (4-aminometil-fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (159 mg) en lugar de 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina usada en la etapa D en el ejemplo 1-D-18, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-293) como un polvo incoloro (64 mg, 62 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,04 (1H, t, J=5,4 Hz), 8,81 (2H, s), 7,40 (4H, dd, J=13,3, 8,3 Hz), 4,49 (2H, d, J=5,3 Hz), 3,97 (2H, t, J=8,6 Hz), 3,76-3,69 (8H, m), 3,49 (4H, sa), 3,20 (2H, t, J=8,6 Hz), 2,30 (4H, sa), 2,19 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 559 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-294

{2-[4-(4-Metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-294)



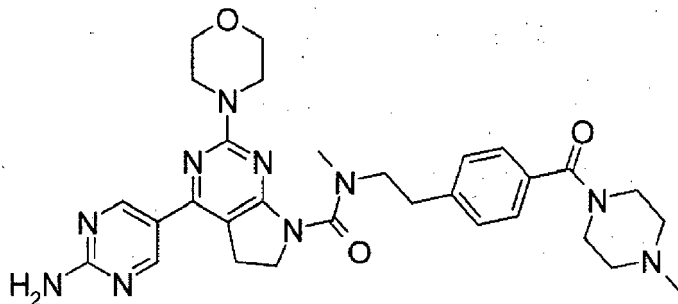
Se hizo reaccionar ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-benzoico con WSCI, HOBt, trietilamina y N-metilpiperazina en diclorometano, para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido {2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-carbámico, y después se trató con TFA, para obtener [4-(2-amino-etil)-fenil]-[4-metilpiperazin-1-il)-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y [4-(2-amino-etil)-fenil]-[4-metilpiperazin-1-il)-metanona (39 mg) en lugar de 4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina usada en la etapa D en el ejemplo 1-D-18, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de {2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-294) como un polvo incoloro (121 mg, 97 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 8,68-8,64 (1H, m), 7,31 (2H, s), 7,07 (4H, dd, J=14,7, 7,4 Hz), 4,40 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,94 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,66-3,43 (12H, m), 3,17 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,87 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,27 (4H, sa), 2,18 (3H, s), 1,88 (2H, t, J=7,5 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 573 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-295

5 Metil-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-295)



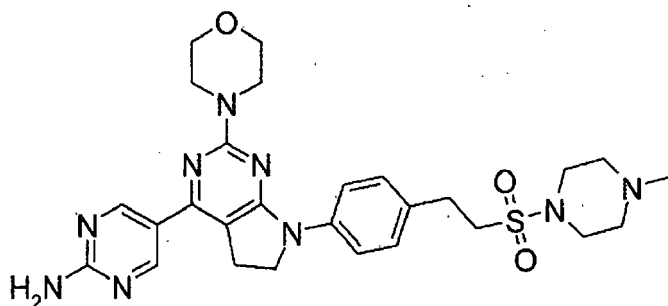
10 Se hizo reaccionar ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-benzoico con WSCI, HOBt, trietilamina y N-metilpiperazina en diclorometano, para obtener éster terc-butílico del ácido {2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-etil]-etil}-carbámico, y después se hizo reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo en DMF, para obtener un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido metil-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-carbámico. 15 Entonces, se trató esto con TFA, para obtener [4-(2-metilamino-etil)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y [4-(2-metilamino-etil)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (211 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina usada en la etapa D en el ejemplo 1-D-18, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de metil-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-295) como un polvo incoloro (26 mg, 24 %).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 7,31 (4H, dt, J=19,9, 8,0 Hz), 5,51 (2H, s), 3,80-3,76 (12H, m), 3,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,46 (4H, sa), 3,10 (3H, s), 3,09 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,97 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,43 (4H, sa), 2,32 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 587 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-296

30 5-(7-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-296)



35 (Etapa A)

40 Éster 2-(4-bromo-fenil)-etílico del ácido metanosulfónico (1,39 g) preparado a partir de 2-(4-bromo-fenil)-etanol y cloruro de metanosulfonilo, y Na₂SO₃ (816 mg) se hicieron reaccionar en etanol/agua (1/1), para obtener un producto en bruto de sal de sodio del ácido 2-(4-bromo-fenil)-etanosulfónico como un cristal de tipo placas incoloro. Entonces, se dejó reaccionar cloruro de tionilo (3 ml) en presencia de DMF (500 μl), para obtener cloruro de 2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilo, y se dejó reaccionar adicionalmente N-metilpiperazina (73 μl) en diclorometano (2 ml) en presencia de trietilamina (54 μl), para obtener 1-[2-(4-bromofenil)-etanosulfonil]-4-metil-piperazina como un sólido amarillo (94 mg, 24 %).

45

(Etapa B)

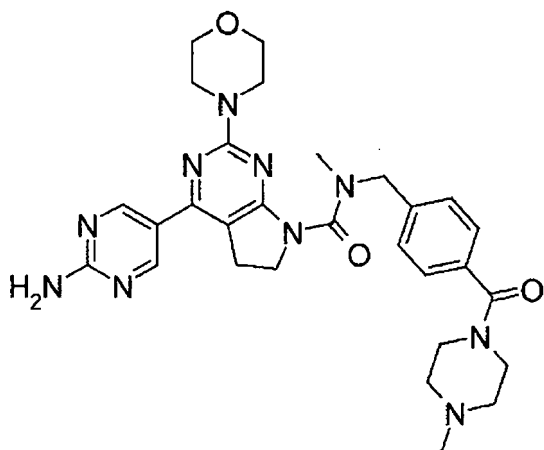
A partir de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 1-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonil]-4-metil-piperazina (94 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-D-296 en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico usado en el ejemplo 1-D-8, de la misma manera que el ejemplo 1-D-08, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(7-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-296) como un sólido incoloro (11 mg, 5 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,74 (4H, d, J=9,4 Hz), 5,23 (2H, s), 4,09 (2H, t, J=8,8 Hz), 3,89-3,77 (8H, m), 3,32-3,27 (12H, m), 3,15 (4H, sa), 2,50 (4H, sa), 2,33 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-297

Metil-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-297)



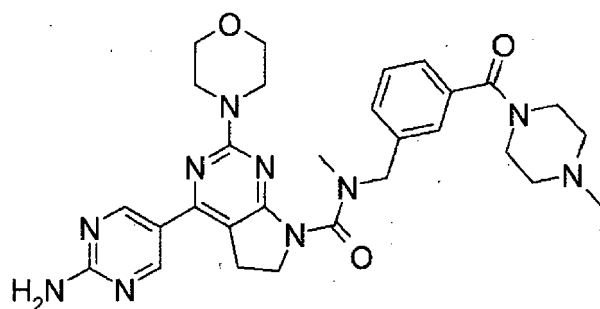
Se trataron un producto en bruto de éster terc-butílico del ácido [4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-carbámico obtenido en el ejemplo 1-D-293, hidruro de sodio y yoduro de metilo en DMF, y se trataron adicionalmente con TFA, para obtener (4-metilaminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (4-metilaminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (126 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina usada en la etapa D en el ejemplo 1-D-18, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de metil-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-297) como un polvo incoloro (6 mg, 6 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,85 (2H, s), 7,40 (4H, dd, J=10,8, 7,5 Hz), 5,32 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,00 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,73-3,69 (8H, m), 3,46 (4H, sa), 3,15 (2H, t, J=8,0 Hz), 2,99 (4H, sa), 2,46 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 573 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-298

Metil-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-298)



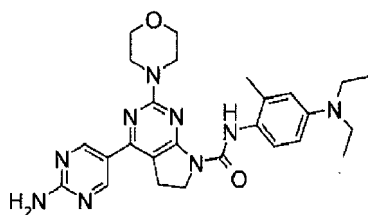
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (3-metilaminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (74 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo un producto en bruto de metil-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-298) como un polvo incoloro (12 mg, 11 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8,85 (1H, s), 8,82 (2H, s), 7,48-7,45 (3H, m), 7,37 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,73 (2H, s), 4,58 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 3,94-3,93 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,74 (2H, sa), 3,62-3,56 (12H, m), 3,19 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,08 (3H, s), 2,23 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-299

(4-Dietilamino-2-metil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-299)



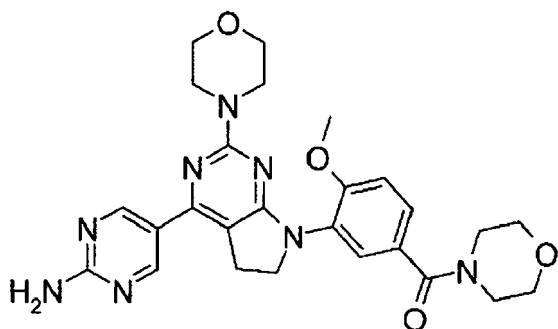
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y 2-amino-5-(dietilamino)tolueno monohidrato (48,3 mg) en lugar de 4-(4-etil-piperazin 1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (4-dietilamino-2-metilfenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-299) como un sólido amarillo (46,9 mg, 62 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,12 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,32 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,62-6,52 (2H, m), 5,29 (2H, sa), 4,22 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,79-3,75 (8H, ma), 3,34 (4H, q, $J=7,1$ Hz), 3,22 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,16 (6H, t, $J=7,1$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-300

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-300)



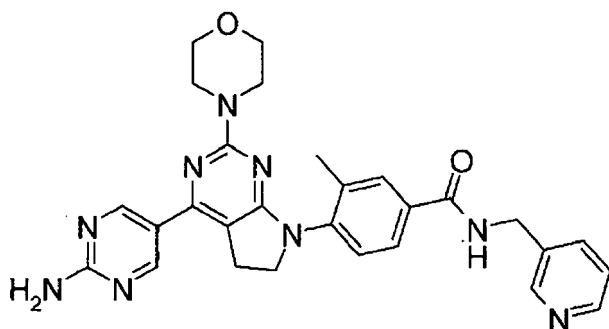
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y (3-bromo-4-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona (59 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-300) como un polvo de color marrón pálido (67 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,46 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J=8,6, 2,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,05 (2H, s), 3,97 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,56 (16H, sa), 3,29 (2H, t, $J=8,4$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 519 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-301

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-301)



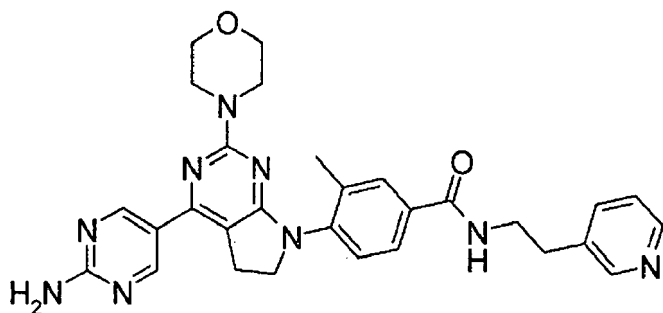
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y 4-bromo-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (60 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-301) como un polvo de color blanco grisáceo (32 mg, 47 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,52 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J=4,9, 1,5$ Hz), 7,82 (1H, t, $J=1,9$ Hz), 7,78 (2H, dd, $J=2,9, 1,9$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J=8,2, 1,8$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J=7,8, 4,9$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 4,52 (4H, s), 4,01 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,63 (8H, s), 2,28 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-302

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-(2-piridin-3-iletil)-benzamida (D-302)



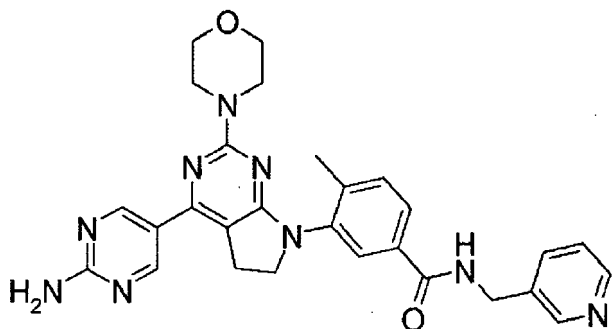
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y 4-bromo-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (62 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-302) como un polvo de color marrón pálido (29 mg, 41 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,42 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,37 (2H, dd, J=4,9, 1,6 Hz), 7,74 (1H, t, J=1,9 Hz), 7,70 (2H, d, J=2,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 4,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,7, 5,5 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,01 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,64 (10H, sa), 3,32 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,95 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,85 (1H, d, J=0,7 Hz), 2,28 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-303

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-303)



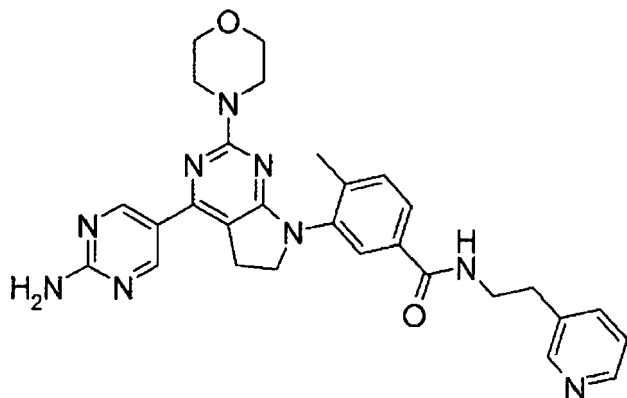
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y 3-bromo-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (60 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-303) como un polvo de color blanco grisáceo (27 mg, 40 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,50 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,39 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J=2,1, 1,6 Hz), 7,77-7,75 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=7,8, 1,9 Hz), 7,51 (1H, s), 7,34-7,32 (3H, m), 4,03 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,62 (10H, sa), 3,32 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,27 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-304

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-304)



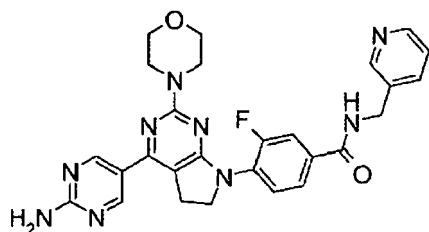
5 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y 3-bromo-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (62 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-304) como un polvo de color marrón pálido (22 mg, 32 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,40 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,35 (2H, dd, $J=5,0, 1,6$ Hz), 7,72 (1H, t, $J=1,9$ Hz), 7,69 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=7,9, 1,8$ Hz), 7,35-7,30 (2H, m), 4,03 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,63 (8H, sa), 3,60 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,34 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,94 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,27 (3H, s).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-305

20 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-305)



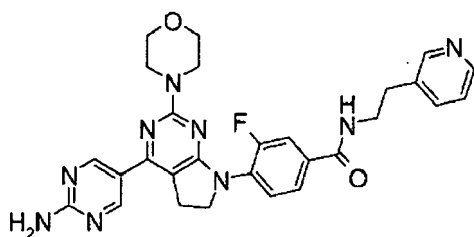
25 Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 3-(aminometil)piridina (24,0 μl , 0,237 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como un sólido amarillo (152 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-305) como un polvo amarillo (47,9 mg, 77 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,16 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 8,81 (2H, s), 8,56 (1H, sa), 8,47 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 7,85-7,69 (4H, m), 7,37 (1H, dd, $J=7,9, 4,9$ Hz), 7,10 (2H, sa), 4,50 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,65-3,58 (10H, m).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-306

40 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-306)



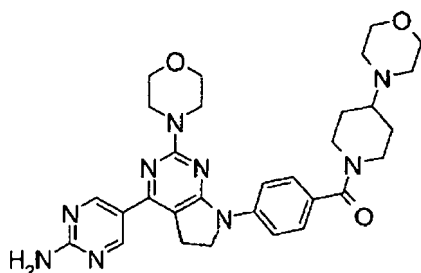
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 3-(2-aminoetil)piridina (27,7 μ l, 0,236 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (171 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-306) como un polvo amarillo (49,8 mg, 78 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,65 (1H, t, J=5,3 Hz), 8,46 (1H, sa), 8,42 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,83-7,62 (4H, m), 7,32 (2H, dd, J=7,7, 4,6 Hz), 7,09 (2H, sa), 4,10 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,71-3,23 (12H, m), 2,88 (2H, t, J=6,9 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 542 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-307

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-307)



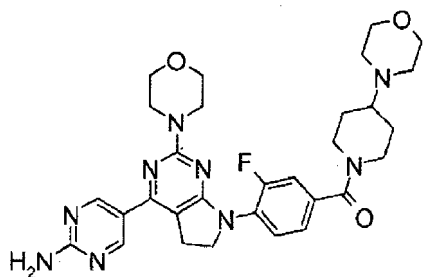
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y 4-morfolinopiperidina (41,3 mg, 0,242 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona como un sólido amarillo (82,0 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-307) como un polvo amarillo (32,0 mg, 55 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,89 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,10 (2H, sa), 4,11 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,76-3,53 (12H, m), 3,30 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,10-2,88 (5H, m), 2,55-2,34 (4H, m), 1,87-1,25 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 572 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-308

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-308)



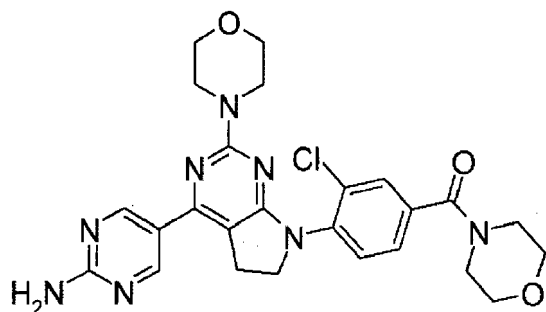
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y 4-morfolinopiperidina (40,2 mg, 0,236 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona como un sólido marrón (136 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-308) como un polvo amarillo (61,8 mg, 89 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,77 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,40 (1H, dd, J=11,9, 1,8 Hz), 7,29 (1H, dd, J=8,1, 1,8H), 7,11 (2H, sa), 4,10 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,76-3,38 (12H, m), 3,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,24-3,05 (5H, m), 2,52-2,41 (4H, m), 2,14-1,51 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 590 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-309

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-309)



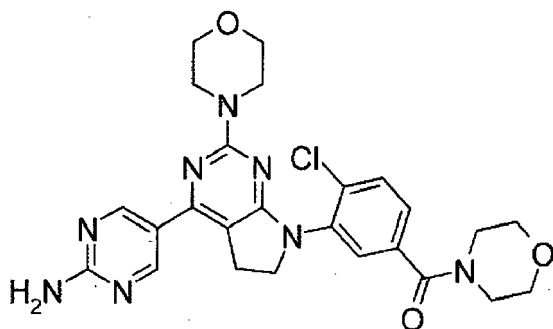
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y (4-bromo-3-cloro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (59 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-cloro-fenil]-morfolin-4-il-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-309) como un polvo de color marrón pálido (42 mg, 62 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,93 (2H, s), 7,57 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,38 (2H, dd, J=8,2, 1,9 Hz), 5,30 (1H, s), 4,11 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,70 (16H, sa), 3,34 (2H, t, J=8,1 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-310

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-310)



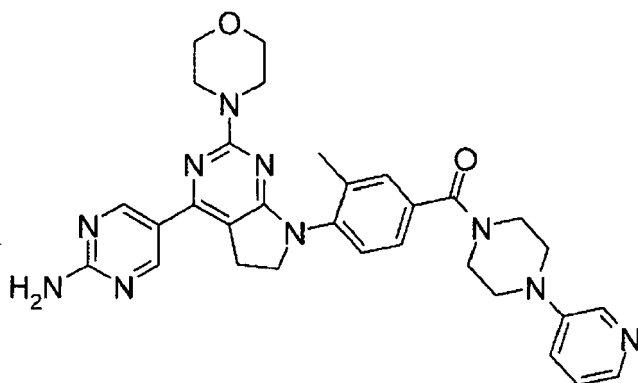
Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y (3-bromo-4-cloro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (59 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-cloro-fenil]-morfolin-4-il-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-310) como un polvo de color marrón pálido (16 mg, 24 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,92 (2H, s), 7,55 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 5,30 (1H, s), 4,08 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,69 (16H, sa), 3,33 (2H, t, J=8,2 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 523 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-311

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-311)



Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) y (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (70 mg) en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-311) como un polvo amarillo (41 mg, 55 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,36 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,41-7,24 (5H, m), 5,52 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,01 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,70 (12H, sa), 3,33 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,30 (4H, sa), 2,31 (3H, s).

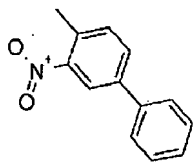
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 579 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-312

(4-Metilbifenil-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-312)

Etapas A

4-Metil-3-nitro-bifenilo

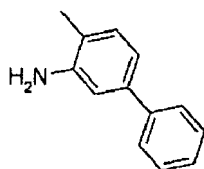


5 A una disolución en DMF (5,0 ml) de 4-bromo-2-metil-1-nitro-benceno (500 mg), acetato de paladio (10,4 mg), S-Phos (38,0 mg) y fosfato de potasio (983 mg), se le añadió éster pinacólico del ácido fenilborónico (496 mg) se añadió, y después se desgasificó la mezcla con irradiación de ultrasonidos. Tras agitar la mezcla a 100 °C durante 18 horas, se le añadió agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (20 mlx2), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=100/1), para obtener el compuesto deseado (457 mg, 93 %).

Etapa B

4-Metil-bifenil-3-ilamina

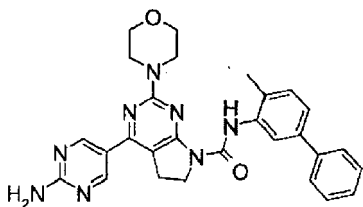
15



20 Usando 4-metil-3-nitro-bifenilo obtenido en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (292 mg, 74 %).

Etapa C

25 (4-Metilbifenil-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-312)



30 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y 4-metil-bifenil-3-ilamina (33,0 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (4-metil-bifenil-3-il)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-312) como un sólido amarillo (57,4 mg, 76 %).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,39 (1H, s), 8,86 (2H, s), 7,92 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,63 (2H, d, J=7,1 Hz), 7,47 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,42-7,33 (3H, m), 7,23 (2H, s), 4,07 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,77-3,65 (8H, ma), 3,26 (2H, t, J=8,3 Hz), 2,31 (3H, s).

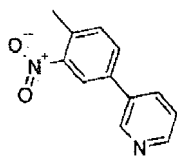
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 509 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 1-D-313

(2-Metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-313)

45 Etapa A

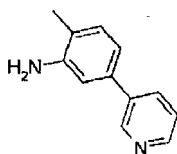
3-(4-Metil-3-nitro-fenil)-piridina



- 5 Usando 4-bromo-2-metil-1-nitro-benceno (500 mg) y tetrakis(trifenil)fosfina-paladio (26,7 mg) en lugar de S-Phos, y éster cíclico 1,3-propanodiólico del ácido piridin-3-borónico (396 mg) en lugar de éster pinacólico del ácido fenilborónico, de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-312, se obtuvo el compuesto deseado (195 mg, 39 %).

Etapa B

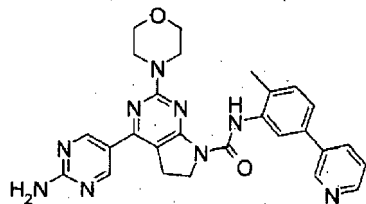
- 10 2-Metil-5-piridin-3-il-fenilamina



- 15 Usando 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-piridina obtenida en la etapa A en lugar de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitrofenil)-metanona, de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-101, se obtuvo el compuesto deseado (136 mg, 81 %).

Etapa C

- 20 (2-Metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-313)



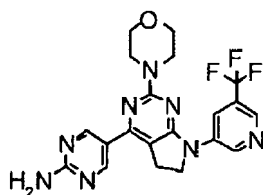
- 25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) y 2-metil-5-piridin-3-il-fenilamina (33,2 mg) obtenida en la etapa B en lugar de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, de la misma manera que la etapa D del ejemplo 1-D-18, se obtuvo (2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico como un producto en bruto. Se retiraron los grupos PMB según método de desprotección 3, para obtener el compuesto deseado (D-313) como un sólido amarillo (41,2 mg, 54 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,42 (1H, s), 8,97-8,91 (1H, m), 8,86 (2H, s), 8,64 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,00 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J=8,1, 4,8 Hz), 7,55-7,39 (2H, m), 7,25 (2H, s), 4,07 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,78-3,65 (8H, ma), 3,26 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,34 (3H, s).

- 35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-D-314

- 40 5-[2-Morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-314)



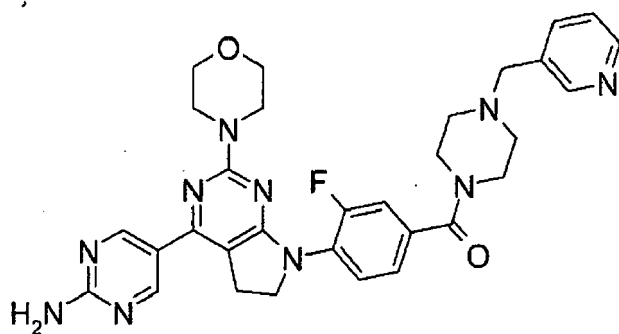
De la misma manera que el ejemplo 1-D-08, usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y 3-bromo-5-trifluoro-metil-piridina (63 mg) en lugar de éster metílico del ácido 4-bromobenzoico, se obtuvo un producto en bruto de bis-(4-metoxi-bencil)-5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometilpiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina. Usando un producto en bruto (99 mg) de bis-(4-metoxi-bencil)-5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina, según el método de desprotección 2 anterior, se obtuvo 5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometilpiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina como un polvo de color gris claro (43 mg, 68 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,17 (1H, m), 8,88 (1H, m), 8,84 (2H, s), 8,60 (1H, m), 7,14 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,71 (8H, m), 3,36 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 445 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 1-D-315

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-315)



20

(Etapa A)

Se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (930 mg), clorhidrato de 3-clorometil-piridina (902 mg) y carbonato de cesio (3,6 g) en DMF (5 ml), seguido por tratamiento adicional con TFA, para obtener 1-piridin-3-ilmetil-piperazina (767 mg, 87 %) como un aceite de color marrón pálido.

25

(Etapa B)

Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (54 mg) y 1-piridin-3-ilmetil-piperazina (22 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-D-315 en lugar de 3-(aminometil)piridina usada en la etapa B en el ejemplo 1-D-19, se llevó a cabo el tratamiento de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-315) como un polvo amarillo (32,0 mg, 83 %).

35

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,48 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz), 7,75-7,71 (2H, m), 7,38-7,35 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J=8,2, 1,6 Hz), 7,09 (2H, s), 4,08 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,74 (2H, s), 3,68-3,62 (10H, m), 3,55 (4H, sa), 2,42 (4H, sa).

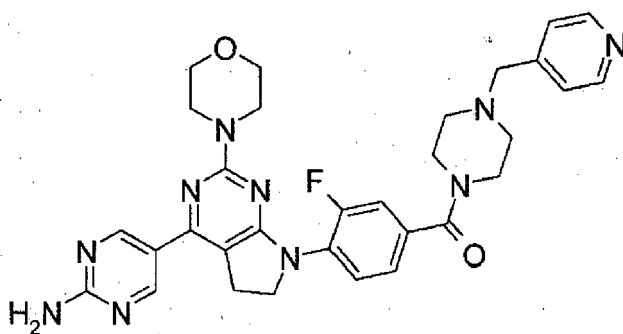
40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 597 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1-D-316

45

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-316)



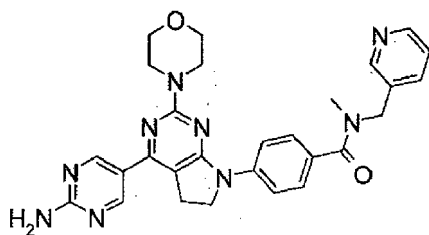
Usando 1-piridin-4-ilmetil-piperazina (31 mg) en lugar de 1-piridin-3-ilmetil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-315, de la misma manera que el ejemplo 1-D-315, se obtuvo un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-fenil]-4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-316) como un polvo amarillo (20 mg, 50 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,52 (2H, dd, $J=6,6, 2,1$ Hz), 7,74 (1H, t, $J=8,4$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,35 (2H, dd, $J=6,6, 2,1$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,09 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,74 (2H, s), 3,67 (2H, sa), 3,61 (8H, s), 3,56 (4H, s), 2,43 (4H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 597 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-317

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-317)



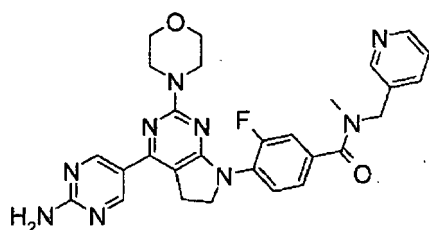
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y N-metil-N-(3-piridilmetil)amina (22,2 mg, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como un sólido amarillo (119 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-317) como un polvo amarillo (42,0 mg, 66 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83-8,81 (3H, m), 8,52 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,91 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,73 (1H, m), 7,52 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,41 (1H, m), 7,12-7,08 (3H, m), 4,67 (2H, sa), 4,11 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 3,76-3,58 (8H, m), 3,32-3,28 (2H, m), 2,94 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 524 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-318

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-318)



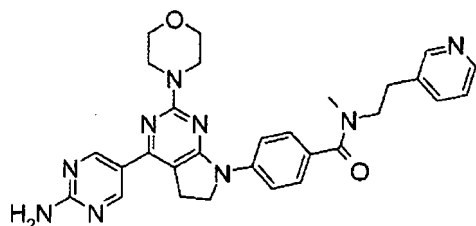
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y N-metil-N-(3-piridilmetil)amina (21,6 mg, 0,177 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como un sólido amarillo (92,8 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-318) como un polvo amarillo (38,0 mg, 59 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,58 (1H, m), 8,52 (1H, dd, $J=4,6, 1,5$ Hz), 7,75 (2H, m), 7,54-7,31 (2H, m), 7,41 (1H, dd, $J=7,7, 4,6$ Hz), 7,09 (2H, sa), 4,69 (2H, sa), 4,09 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,64-3,58 (8H, m), 3,33 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 2,93 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 542 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-319

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-piridin-3-iletil)-benzamida (D-319)



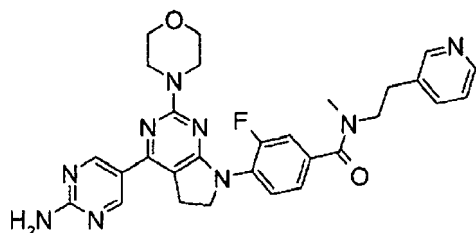
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-19 y (2-piridin-3-iletil)metilamina (24,8 mg, 0,182 mmol) en lugar de 3-(aminometil)piridina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-19, para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (80,0 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-319) como un polvo amarillo (55,5 mg, 72 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,71-7,01 (6H, m), 7,84 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,16 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 4,10 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,87-3,55 (12H, m), 3,30 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,00 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-D-320

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-320)



Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-

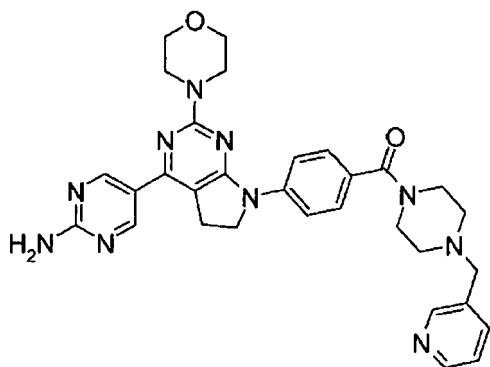
3-fluoro-benzoico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en el ejemplo 1-D-21 y (2-piridin-3-iletilen)metilamina (24,1 mg, 0,177 mmol) en lugar de 1-piridin-3-il-piperazina, se llevó a cabo la amidación de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-21, para obtener un producto en bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como un sólido amarillo (90,0 mg), y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-320) como un polvo amarillo (65,0 mg, 95 %).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,57-8,17 (3H, m), 7,79-7,20 (3H, m), 7,08 (2H, sa), 6,93-6,93 (1H, m), 4,07 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,71-3,41 (10H, m), 3,33 (3H, s), 3,32 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,08-2,82 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-321

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona (D-321)



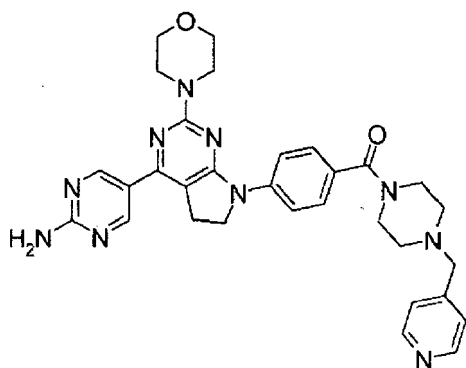
Usando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzoico (66 mg) en lugar de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-fluoro-benzoico usado en la etapa B en el ejemplo 1-D-315, se llevó a cabo la misma operación que la etapa B en el ejemplo 1-D-315, para obtener un producto en bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-321) como un sólido amarillo (22 mg, 37 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2,0H, s), 8,56 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,82 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 7,69-7,66 (1H, m), 7,46 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=7,4, 5,9$ Hz), 5,33 (2H, s), 5,30 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,81 (8H, s), 3,66 (4H, sa), 3,29 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 2,48 (4H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 1-D-322

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona (D-322)



Usando 1-piridin-4-ilmetil-piperazina (35 mg) en lugar de 1-piridin-3-ilmetil-piperazina usada en el ejemplo 1-D-321,

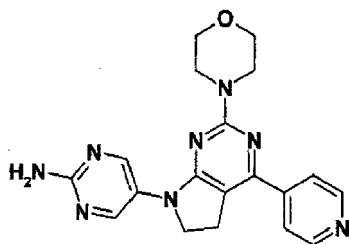
se llevó a cabo la misma operación que en el ejemplo 1-D-321, para obtener un producto en bruto de [[4-(4-{2-[bis-(4-metoxibencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 3 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-322) como un sólido amarillo (22 mg, 37 %).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,56 (2H, dd, $J=4,5, 1,6$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,47 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,28 (2H, dd, $J=4,5, 1,6$ Hz), 5,30 (2H, s), 5,25 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,84-3,78 (8H, m), 3,68 (4H, sa), 3,30 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 2,49 (4H, sa).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

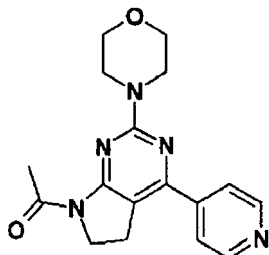
Ejemplo 1-D-323

15 5-(2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-ilamina (D-323)



(Etapa A)

20 1-(2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona



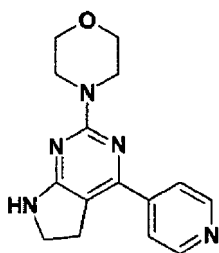
25 Se suspendieron 1-(4-cloro-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (J-01-D, 217 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-piridina (189 mg), acetato de paladio (8,6 mg), S-Phos (32 mg) y fosfato de potasio (326 mg) en DMF (7,6 ml), seguido por agitación a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml), seguido por extracción cinco veces con acetato de etilo/THF (40 ml/10 ml). Se lavaron los extractos combinados con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/0 a 50/1), para obtener el compuesto deseado (D-323) como un polvo de color amarillo pálido (282 mg, 100 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,69 (2H, dd, $J=6, 1,6$ Hz), 7,72 (2H, dd, $J=4,6, 1,6$ Hz), 4,07 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,80-3,75 (8H, m), 3,18 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 2,67 (3H, s).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa B)

40 2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



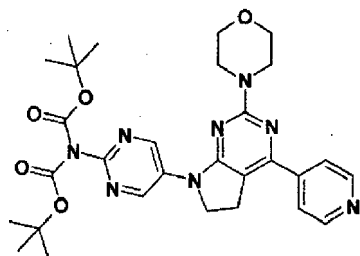
Se disolvió 1-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (282 mg) obtenida en la etapa A anterior en metanol (9 ml), y se añadió disolución acuosa de NaOH 5 M (0,381 ml), seguido por reflujo durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con disolución acuosa de HCl 5 M, se concentró a presión reducida, y posteriormente se diluyó con agua (10 ml), seguido por extracción con diclorometano. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=de 1/2 a 2/1), para obtener el compuesto deseado como un polvo incoloro (44 mg, 18 %).

¹H-RMN (CDCl₃ δ (ppm): 8,70 (1H, dd, J=4,5, 1,6 Hz), 7,77 (2H, dd, J=4,5, 1,6 Hz), 4,83 (1H, s), 3,80-3,76 (8H, m), 3,68 (2H, t, J=4,0 Hz), 3,29 (2H, t, J=4,0 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 284 (M+H)⁺.

(Etapa C)

Bis-(t-butoxicarbonil)-[5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-amina



Se disolvieron 2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (52 mg) obtenida en la etapa B anterior, (5-bromo-pirimidin-2-il)-bis-(t-butoxicarbonil)-amina (83 mg), acetato de paladio (2,1 mg), S-Phos (7,5 mg) y fosfato de potasio (78 mg) en DMF (2 ml), seguido por agitación a 100 °C durante 10 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mlx2). Se lavaron los extractos combinados con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirarse por filtración el sulfato de sodio, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (diclorometano/disolución de metanol amoniacal 2 M =20/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (24 mg, 23 %).

¹H-RMN (CDCl₃ δ (ppm): 9,32 (2H, s), 8,75 (1H, dd, J=4,6, 1,5 Hz), 7,78 (2H, dd, J=4,6, 1,5 Hz), 4,15 (2H, t, J=8,6 Hz), 3,92-3,68 (8H, m), 3,46 (2H, t, J=8,6 Hz), 1,48 (18H,s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 577 (M+H)⁺.

(Etapa D)

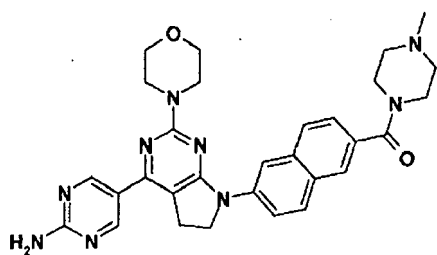
Se agitó bis-(t-butoxicarbonil)-[5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-amina obtenida en la etapa C anterior en TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa de amino (diclorometano/disolución de metanol amoniacal=20/1), para obtener el compuesto deseado (D-323) como un polvo amarillo (11 mg, 70 %).

¹H-RMN (CDCl₃ δ (ppm): 8,79 (2H, s), 8,72 (2H, dd, J=4,6, 1,6 Hz), 7,78 (2H, dd, J=4,6, 1,6 Hz), 4,93 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,83-3,79 (8H, m), 3,39 (2H, t, J=8,2 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 377 (M+H)⁺.

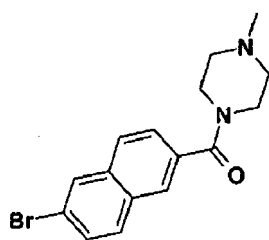
Ejemplo 1-D-324

{6-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D-324)



(Etapa A)

5 (6-Bromo-naftalen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



10 Se suspendió ácido 6-bromo-naftalen-2-carboxílico (502 mg) en diclorometano (10 ml). A la suspensión se le añadió cloruro de oxalilo (515 μ l), y después DMF (3 gotas) con enfriamiento con hielo, seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron N-metilpiperazina (446 μ l) y trietilamina (558 μ l) a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido por agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio al 15 % en agua (100 ml), y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto deseado como un polvo de color marfil (528 mg, 79 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 δ (ppm): 8,03 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,87 (1H, sa), 7,79 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,52 (1H, dd, J=8,9, 1,8 Hz), 3,83 (2H, sa), 3,50 (2H, sa), 2,51 (4H, sa), 2,34 (3H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 333, 335 (M+H) $^+$.

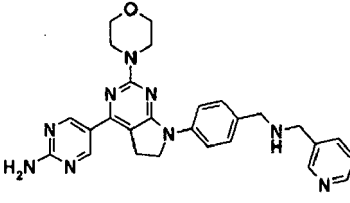
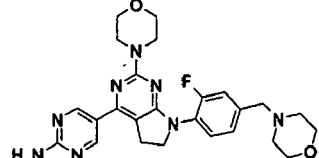
(Etapa B)

25 Usando bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) y (6-bromo-naftalen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (68 mg) obtenida en la etapa A anterior en lugar de t-butilamida del ácido 4-cloropicolínico en el ejemplo 1-D-07, de la misma manera que el ejemplo 1-D-07, se obtuvo un producto en bruto de [6-(4-{2-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol-2,3-d)pirimidin-7-il]-naftalen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y después se retiraron los grupos PMB según el método de desprotección 2 anterior, para obtener el compuesto deseado (D-324) como un polvo de color amarillo pálido (21 mg, 21 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 8,49 (1H, d, J=10,6 Hz), 7,95 (1H, d, J=10,6 Hz), 7,89 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,83 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,68 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=9,7 Hz), 5. 98 (2H, s), 4,30 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,84 (8H, m), 3,71-3,60 (4H, m), 3,40 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,50 (4H, sa), 2,35 (3H, s).

40 Los siguientes compuestos (D-325 a D-330, y D-332 a D-335) se prepararon de la misma manera que la etapa B del ejemplo 1-D-26, usando derivados de aldehído deseados que se prepararon de la misma manera que la etapa A del ejemplo 1-D-26, y compuestos deseados para acoplamiento (derivados de piperazina, derivados de morfolina o derivados de amina deseados).

N.º de ejemplo	N.º de compuesto	Fórmula estructural	Datos físicos
1-D-325	D-325		$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$ +TFA) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 7,95-7,60 (3H, m), 4,32 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,80-3,10 (18H, m), 2,89 (3H, s). ESI (CL-EM modo positivo) m/z 506 (M+H) $^+$.

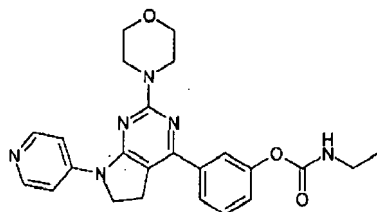
			ESI (CL-EM modo positivo) m/z 538 (M+H) ⁺ .
1-D-334	D-334		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,59 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,51 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Hz). 7,77-7,69 (2H, m), 7,36 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,5, 3,9 Hz), 7,07 (1H, t, J=4,0 Hz), 6,87-6,60 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,86-3,74 (12H, ma), 3,27 (2H, t, J=8,2 Hz). ESI (CL-EM modo positivo) m/z 496 (M+H) ⁺ .
1-D-335	D-335		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 7,31-6,91 (3H, m), 3,71 (4H, t, J=4,7 Hz), 3,49 (2H, s), 2,44 (4H, t, J=4,6 Hz). ESI (CL-EM modo positivo) m/z 274, 276 (M+H).

Ejemplo 1-E

Ejemplo 1-E-01

5

4-(3-Etilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-01)



- 10 Se disolvió el compuesto A-09 (4-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (34 mg, 0,09 mmol)) obtenido en el ejemplo 1-A-09 en dimetilformamida (1 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (32 μl) e isocianato de etilo (32 μl), seguido por agitación a 60 °C durante 12 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua, seguido por extracción con diclorometano, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después se separó por filtración el agente de secado, seguido por concentración a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto deseado (polvo incoloro, 22 mg, 55 %).

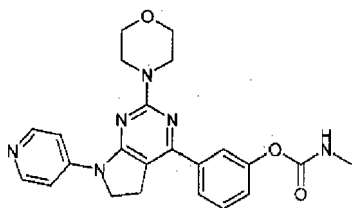
20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,63 (2H, d, J=6,4 Hz), 8,00 (3H, d, J=6,4 Hz), 7,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,81 (1H, s), 7,68 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,40 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,27 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,91 (8H, d, J=7,1 Hz), 3,46-3,51 (2H, m), 3,22-3,35 (2H, m), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 447 [M+H].

Ejemplo 1-E-02

25

4-(3-Metilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-02)



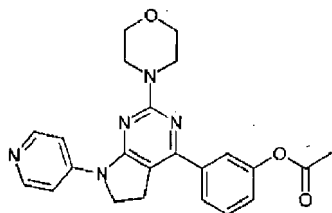
- 30 De la misma manera que el ejemplo 1-E-01, usando isocianato de metilo, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,45 (2H, d, J=6,1 Hz), 7,82 (2H, d, J=6,4 Hz), 7,69-7,78 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,50 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,21 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,08 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,73 (8H, d, J=6,6 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 2,68 (3H, d, J=4,6 Hz).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 433 [M+H].

Ejemplo 1-E-03

10 4-(3-Acetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-03)



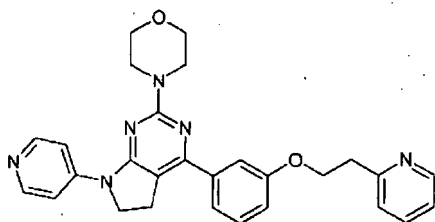
15 Se disolvió el compuesto A-09 (30 mg, 0,08 mmol) en anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 ml), seguido por agitación a 50 °C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua, seguido por extracción con diclorometano, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separó por filtración el agente de secado, seguido por concentración a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto deseado (polvo incoloro, 21 mg, 64 %).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,45 (2H, d, J=6,4 Hz), 7,81 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,55 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J=9,5 Hz), 4,09 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,73 (8H, d, J=7,9 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 2,31 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 [M+H].

Ejemplo 1-E-04

25 2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(2-piridin-2-iletoksi)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-04)



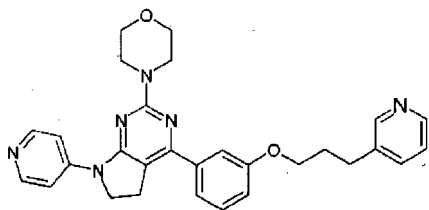
30 Se mezclaron el compuesto A-09 (40 mg, 0,107 mmol), 2-(2-hidroxi)etilpiridina (14,4 mg, 0,117 mmol) y trifetilfosfina (31 mg, 0,117 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml), seguido por enfriamiento hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIAD (24 mg, 0,177 mmol) gota a gota, y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C a lo largo de 72 horas. Se añadieron de nuevo 2-(2-hidroxi)etilpiridina (14,4 mg, 0,117 mmol), trifetilfosfina (31 mg, 0,117 mmol) y DIAD (24 mg, 0,177 mmol), seguido por calentamiento hasta 50 °C a lo largo de 24 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y posteriormente se diluyó con acetato de etilo (2 ml), seguido por extracción con ácido clorhídrico 1 M (2 mlx3). Se neutralizó la fase acuosa con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, seguido por concentración a presión reducida, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como sal de ácido trifluoroacético (6,7 mg, rendimiento del 13 %).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,78 (1H, d, J=6,7 Hz), 8,48-8,59 (3H, m), 8,41 (2H, a. s.), 8,08 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,92 (1H, t, J= 6,8 Hz), 7,50 -7,56 (2H, m), 7,43 (1H, t, 7,92 (1H, t, J=6,8 Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 7,43 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, d, J=9,1 Hz), 4,51 (2H,t, J=5,9 Hz), 4,28 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,73-3,95 (8H, m), 3,57 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,44 (2H, t, J=8,5 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 481 [M+H].

Ejemplo 1-E-05

50 2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(3-piridin-3-il-propoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-05)



De la misma manera que el ejemplo 1-E-04, usando 3-piridinpropanol, se obtuvo el compuesto deseado.

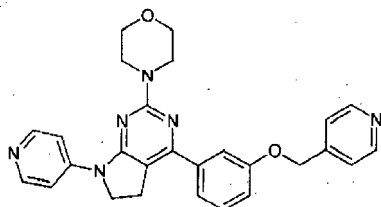
5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,78 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 8,54 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 8,49 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,41 (2H, s.a.), 7,96 (1H, dd, $J=8,0, 5,7$ Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,42 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J=8,2, 1,6$ Hz), 4,29 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 4,14 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 3,78-3,94 (8H, m), 3,45 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 3,11 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,18-2,30 (2H, m).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 495 (M+H).

Ejemplo 1-E-06

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-06)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-E-04, usando 4-piridinmetanol, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,56-8,80 (4H, m), 8,32 (2H, s.a.), 7,63-7,75 (2H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,48 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,20 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 5,38 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,74 (8H, d, $J=3,9$ Hz), 3,32-3,41 (2H, m).

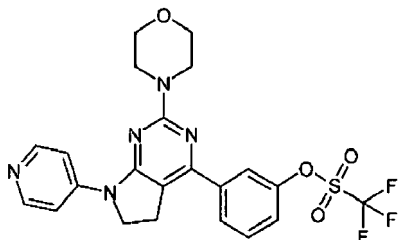
25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 467 (M+H).

Ejemplo 1-E-07

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzotrilo (E-07)

30 Etapa A

Éster 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico



35

Se mezclaron el compuesto A-09 (250 mg, 1,60 mmol) preparado en el ejemplo 1-A-09, N-fenil-bis-trifluorometanosulfonimida (247 mg, 0,69 mmol) y carbonato de potasio (221 mg, 1,60 mmol) en tetrahidrofurano (3,75 ml), seguido por irradiación de microondas (200 W, 120 °C, 230 psi) durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml), seguido por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, seguido por adición de metanol, y se filtró el precipitado depositado. Se secó el precipitado, para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (231 mg, rendimiento del 85 %).

40

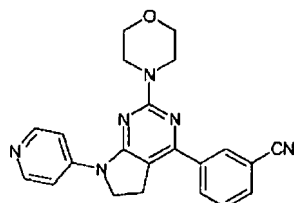
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 8,17 (2H, s.a.), 7,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,85 (1H, s), 7,61 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=8,4, 1,8$ Hz), 4,23 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,88 (8H, d, $J=4,4$ Hz), 3,47 (2H, t, $J=8,1$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 508 (M+H).

5

Etapa B

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



10

Se mezclaron éster 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (231 mg, 0,46 mmol) obtenido en la etapa A, cianuro de cinc (32 mg, 0,27 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 0,023 mmol) y DPPF (30 mg, 0,055 mmol) en dimetilformamida (4,6 ml), seguido por irradiación de microondas (150 W, 200 °C, 230 psi) durante 50 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción, y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por concentración a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un sólido marrón (116 mg, rendimiento del 66 %).

15

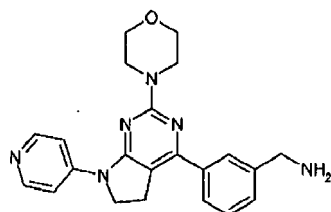
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,59 (2H, d, $J=7,0$ Hz) 8,15-8,23 (3H, m) 8,11 (1H, d, $J=8,0$ Hz) 7,76 (1H, d, $J=8,0$ Hz) 7,61 (1H, t, $J=7,9$ Hz) 4,22 (2H, t, $J=8,1$ Hz) 3,85 (8H, d, $J=5,9$ Hz) 3,45 (2H, t, $J=8,1$ Hz).

20

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 385 (M+H).

25 Ejemplo 1-E-08

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilamina (E-08)



30

A una disolución del compuesto E-07 (15 mg, 0,039 mmol) obtenido en el ejemplo 1-E-07 en tetrahidrofurano anhidro (0,5 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,086 ml, disolución en tetrahidrofurano 1 M, 0,086 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación adicional durante 5 horas. A la mezcla se le añadió agua, seguido por filtración a través de Celite y extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, para obtener el compuesto deseado (6,7 mg, rendimiento del 34 %).

35

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,55 (2H, d, $J=3,7$ Hz), 8,42 (2H, s.a.), 8,13 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 7,55-7,66 (2H, m), 4,31 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 4,24 (2H, s), 3,86 (8H, dd, $J=30,8, 4,9$ Hz), 3,49 (2H, t, $J=8,1$ Hz).

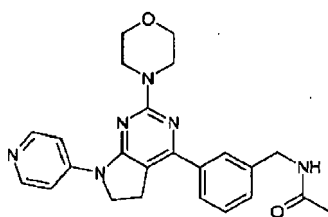
40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 389 (M+H).

Ejemplo 1-E-09

45

N-[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencil]acetamida (E-9)



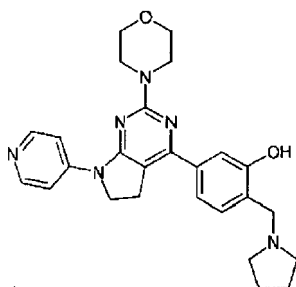
5 A una disolución del compuesto E-08 (36 mg, 0,093 mmol) obtenido en el ejemplo 1-E-08 en diclorometano (0,5 ml), se le añadieron anhídrido acético (11 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (10 mg, 0,10 mmol), seguido por agitación durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, para obtener el compuesto deseado (17 mg, rendimiento del 33 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,53 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,40 (2H, s.a.), 7,93 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,48 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,29 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,86 (8H, dd, $J=26,4, 4,9$ Hz), 3,38-3,54 (2H, m), 2,02 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 430 (M+H).

Ejemplo 1-E-10

15 5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-ilmetilfenol (E-10)



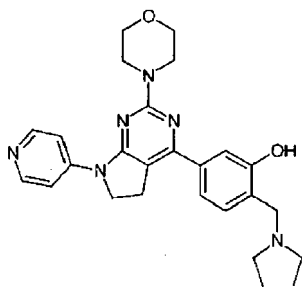
20 Se disolvieron el compuesto A-09 (60 mg, 0,16 mmol) preparado en el ejemplo 1-A-09, formaldehído (39 mg, disolución acuosa al 37 %, 0,48 mmol), ácido acético (0,03 ml, 0,48 mmol) y pirrolidina (34 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un tubo para microondas, seguido por irradiación de microondas (300 W, 200 °C, 250 psi) durante 50 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano=5/95), mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado (23,1 mg, rendimiento del 32 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (2H, d, $J=5,7$ Hz) 7,81 (2H, d, $J=6,2$ Hz) 7,37 (1H, s) 7,32 (1H, d, $J=7,9$ Hz) 7,22 (1H, d, $J=7,9$ Hz) 4,02-4,11 (2H, m) 3,80 (2H, s) 3,73 (8H, d, $J=6,6$ Hz) 3,29 (2H, t, $J=8,1$ Hz) 2,59 (4H, s) 1,76 (4H, d, $J=4,9$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 (M+H).

Ejemplo 1-E-11

35 2-Dietilaminometil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenol (E-11)



40 De la misma manera que el ejemplo 1-E-10, usando dietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

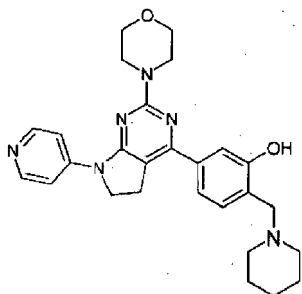
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,55 (2H, d, J=7,6 Hz), 8,42 (2H, s.a.), 7,67 (1H, s), 7,51-7,58 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 4,39 (2H, s), 4,25-4,35 (2H, m), 3,73-3,96 (8H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,20-3,29 (4H, m), 1,39 (6H, t, J=7,3 Hz).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 (M+H).

Ejemplo 1-E-12

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-piperidin-1-ilmetil-fenol (E-12)

10



De la misma manera que el ejemplo 1-E-10, usando piperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

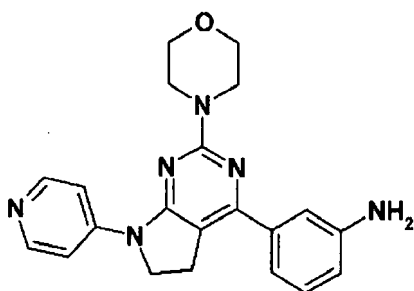
15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,45 (2H, d, J=5,7 Hz), 7,82 (2H, d, J=5,3 Hz), 7,27-7,38 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,08 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,73 (8H, d, J=8,1 Hz), 3,66 (2H, s), 3,56 (4H, s), 3,12-3,50 (2H,m), 1,54 (4H, s), 1,44 (2H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 473 (M+H).

Ejemplo 1-F

Ejemplo 1-F-01

25 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (F-01)



30 Se pesaron acetato de paladio (9 mg, al 10 % en moles), S-Phos (33 mg, al 20 % en moles), fosfato de potasio (340 mg, 4 equivalentes) e hidrato de ácido 3-aminofenilborónico (189 mg, 3 equivalentes) en un matraz de dos bocas equipado con un condensador Dimroth, y se calentaron con un secador a presión reducida, seguido por varias sustituciones con argón repetitivas. Se añadió una disolución en dimetilformamida (4 ml) de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina con una jeringa, seguido por agitación a 110 °C durante 10 horas.

35 Se añadió la mezcla de reacción a agua, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con salmuera, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Se separó por filtración el agente de secado, seguido por concentración a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol amoniacal), para obtener el compuesto deseado (polvo amarillo, 62 mg, 41 %) se obtuvo.

40 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,85 (2H, t, J=8,9 Hz), 3,84 (8H, sa), 3,99 (2H, t, J=8,9 Hz), 6,14 (1H, s), 7,06 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,23 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,65 (2H, dd, J=5,0, 1,5 Hz), 8,43 (2H, dd, J=5,0, 1,5H).

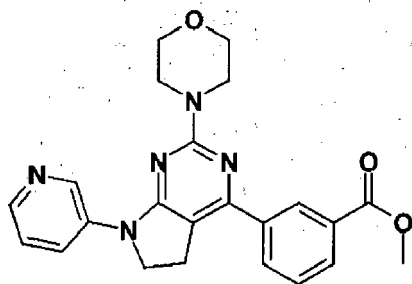
45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 375 (M+H).

Ejemplo 1-G

4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina para usarse en el siguiente ejemplo 1-G-01 se preparó según la etapa A en el ejemplo 1-B-02 descrito anteriormente. Además, 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina que va a usarse en el siguiente ejemplo 1-G-02 se preparó según la etapa C en el ejemplo 1-B-01 descrito anteriormente. Además, en los siguientes ejemplos 1-G-38 a 43, 1-G-46, 1-G-60, 1-G-61, 1-G-63, 1-G-66, 1-G-68, 1-G-70, 1-G-76, 1-G-77, 1-G-81, 1-G-82, 1-G-84, 1-G-88 y 1-G-89, se sometió un producto en bruto de reacción resultante a purificación por HPLC usando un eluyente que contenía ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto deseado como sal de ácido trifluoroacético.

10 Ejemplo 1-G-01

Éster metílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-01)



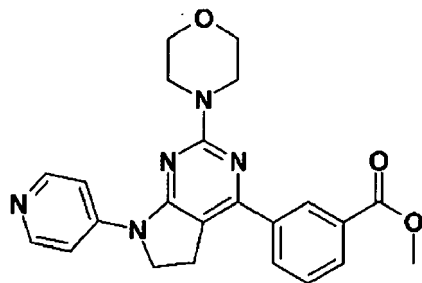
15 Se disolvieron 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (317 mg, 1,00 mmol), acetato de paladio (11 mg, al 5 % en moles), S-Phos (41 mg, al 10 % en moles) y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (637 mg) en dimetilformamida (10 ml). Entonces, se llevó a cabo una sustitución con argón tres veces con irradiación de ultrasonidos a presión reducida. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 horas, y se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y después se vertió sobre agua (100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo/tetrahidrofurano (4/1, 100 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/0 a 50/1), para obtener un sólido incoloro (374 mg, 90 %).

25 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,12 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,54 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,31 (1H, dd, J=4,6, 1,6 Hz), 8,05-8,18 (3H, m), 7,55 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J=8,4, 4,6 Hz), 4,11 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,77-3,89 (8H, m), 3,40 (2H, t, J=8,4 Hz).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-02

35 Éster metílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-02)



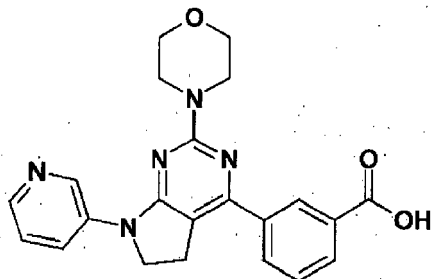
40 Usando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (378 mg), de la misma manera que en el caso anterior, se llevaron a cabo la reacción y extracción. Se concentraron los extractos a presión reducida, y al residuo resultante se le añadieron diclorometano (5 ml) y después éter (50 ml), seguido por sonicación. Se filtró el precipitado y se lavó con éter, para obtener un polvo de color marfil (197 mg, 68 %).

45 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,27-8,49 (2H, m), 8,24 (2H, t, 7,6 Hz), 8,06 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,85 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,67 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,12 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,72-3,85 (8H, m), 3,35 (2H, t, J=8,4 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-03

5 Ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-03)



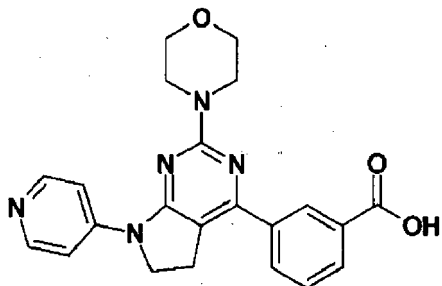
10 Se añadió el compuesto G-01 (84 mg) obtenido en el ejemplo 1-G-01 a metanol (1 ml) que contenía disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (200 μ l, 5 equivalentes), seguido por reflujo durante 2 horas. La neutralización con ácido clorhídrico 1 M, filtración del precipitado resultante y lavado con éter proporcionaron un polvo amarillo (72 mg, 89 %).

15 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13,2 (1H, s), 9,11 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,51 (1H, s), 8,19-8,25 (3H, m), 8,03 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,65 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,73-3,78 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=8,4$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-04

20 Ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-04)



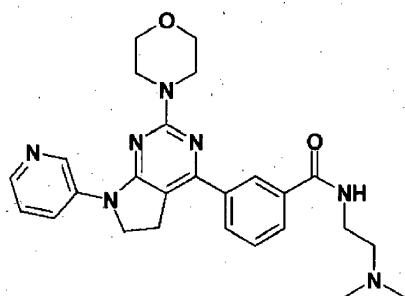
25 Usando el compuesto G-02 (222 mg) obtenido en el ejemplo 1-G-02, de la misma manera que el ejemplo 1-G-03, se obtuvo un polvo amarillo (175 mg, 92 %).

30 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,51-8,54 (3H, m), 8,22 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 7,66 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,16 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,74-3,78 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J=8,4$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-05

35 N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-05)



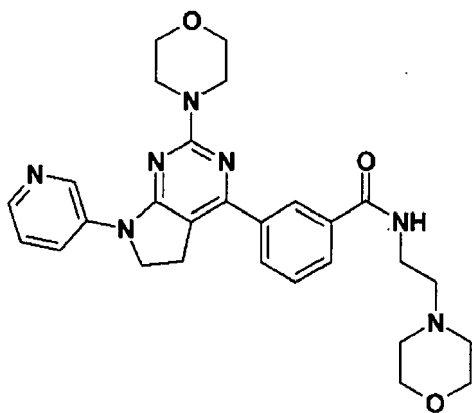
Se añadieron el compuesto G-03 (30 mg) obtenido en el ejemplo 1-G-03, WSCI (43 mg, 3 equivalentes), HOBt (30 mg, 3 equivalentes) y N,N-dimetil-etilendiamina (25 μ l, 3 equivalentes) a dimetilformamida (3,7 ml), seguido por agitación durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo, que se lavó con salmuera, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante CCF preparativa (diclorometano/metanol amoniacal=10/1), para obtener un producto amorfo de color amarillo pálido (3 mg, 9%).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,13 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 8,38 (1H, t, $J=1,8$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J=4,6, 1,3$ Hz), 8,11-8,16 (1H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 7,81-7,84 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,26-7,34 (1H, m), 6,98 (1H, a), 4,10 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 3,78-3,89 (8H, m), 3,54 (2H, q, $J=6,1$ Hz), 3,40 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 2,54 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 2,28 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 474 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-G-06

N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-06)



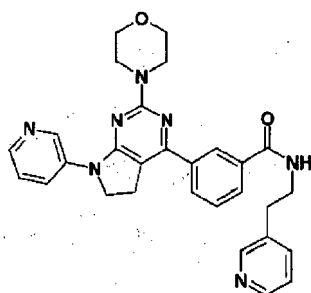
Se añadieron el compuesto G-03 (30 mg) obtenido en el ejemplo 1-G-03, WSCI (43 mg, 3 equivalentes), HOBt (30 mg, 3 equivalentes) y 2-morfolin-4-il-etilamina (30 μ l, 3 equivalentes) a dimetilformamida, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml), y se filtró el precipitado resultante, seguido por lavado con éter, para obtener un polvo amarillo (17 mg, 17 %).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,13 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,19-8,27 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,55 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J=8,4$ Hz), 3,78-3,83 (8H, m), 3,54 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 2,58 (2H, m), 2,41 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-G-07

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-07)



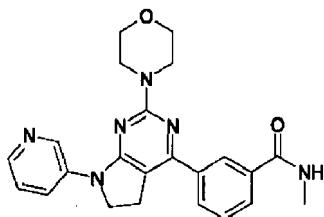
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03, WSCI, HOBt y 2-piridin-3-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,68 (1H, t, $J=6,0$ Hz), 8,47 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 8,22-8,33 (3H, m), 8,08 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=7,9, 5,2$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=7,7, 4,9$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,73 (8H, d, $J=7,8$ Hz), 3,50-3,60 (2H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J=7,0$ Hz).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-08

15 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-08)



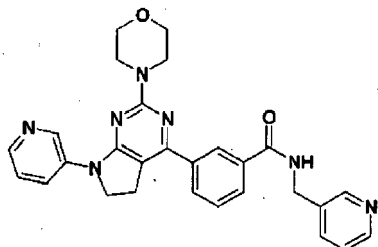
20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03, WSCI, HOBt, clorhidrato de metilamina y trietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 8,34 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=13,0$ Hz), 4,14 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,73 (8H, dd, $J=13,7, 4,3$ Hz), 3,40-3,47 (2H, m), 2,81 (3H, d, $J=4,4$ Hz).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-09

30 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-09)



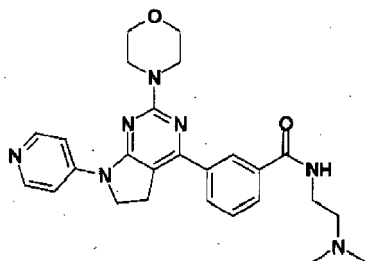
35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03, WSCI, HOBt y 3-aminometilpiridina, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (250MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,24 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 9,09 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 8,10 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,61 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,27-7,50 (2H, m), 4,53 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 4,13 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,72 (8H, d, $J=3,0$ Hz), 3,30-3,34 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 494 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-10

5 N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-10)



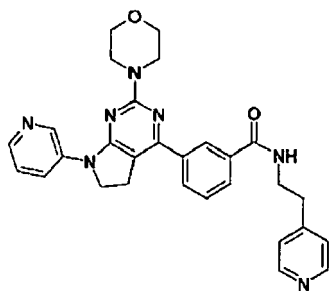
10 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04, WSCI, HOBt y N,N-dimetil-etilendiamina, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,52 (2H, d, J=6,8 Hz), 8,38 (1H, t, J=1,7 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,74 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,54 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,96 (1H, s), 4,08 (2H, t, J=7,8 Hz); 3,87 (8H, m), 3,55 (2H, dd, J=11,2, 5,9 Hz), 3,40 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,55 (2H, t, J=5,1 Hz), 2,28 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 474 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-11

20 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-11)



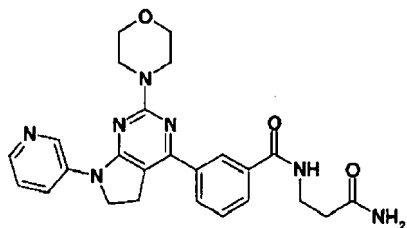
25 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03, a partir de WSCI, HOBt y 2-piridin-4-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,69 (1H, t, J=5,2 Hz), 8,47 (2H, d, J=5,5 Hz), 8,21-8,33 (3H, m), 8,07 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,86 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,58 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,1, 4,9 Hz), 7,29 (2H, d, J=5,5 Hz), 4,14 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,72 (8H, d, J=6,3 Hz), 3,52-3,61 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=6,6 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 508 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-12

35 N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-12)



40 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03, WSCI, HOBt y 3-aminopropionamida, se

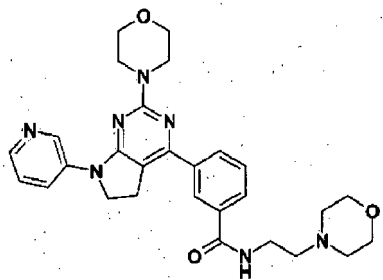
obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,64 (1H, t, J=5,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,26 (2H, d, J=5,4 Hz), 8,08 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32-7,47 (2H, m), 6,87 (1H, sa), 4,14 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,73 (8H, d, J=3,3 Hz), 3,42-3,54 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 2,37 (2H, t, J=7,2 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 474 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-13

N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-13)



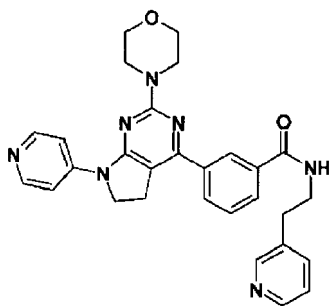
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03, WSCI, HOBT y 2-morfolin-4-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,41 (4H, m), 2,58 (2H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 3,54 (4H, m), 3,78-3,83 (8H, m), 4,16 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,07 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,19-8,27 (2H, m), 8,38 (1H, s), 9,13 (1H, d, J=2,7 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-14

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-14)



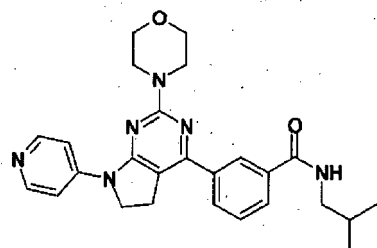
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04, WSCI, HOBT y 2-piridin-3-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,70 (1H, t, J=5,4 Hz), 8,39-8,51 (4H, m), 8,30 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,81-7,92 (3H, m), 7,68 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J=7,8, 4,8 Hz), 4,11 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,75 (8H, d, J=3,7 Hz), 3,54 (2H, q, J=6,5 Hz), 2,89 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,37 (2H, t, J=8,0 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 508 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-15

N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-15)



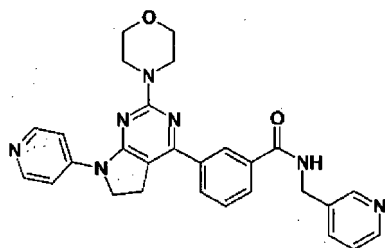
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04, WSCI, HOBt y 2-metilpropilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,60 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 8,46 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,93 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 3,75 (8H, d, $J=5,5$ Hz), 3,11 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 1,75-1,96 (1H, m), 0,90 (6H, d, $J=6,6$ Hz).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-16

15 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-16)



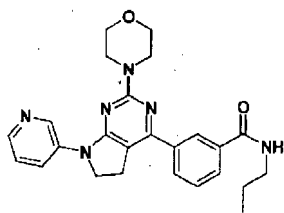
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04, WSCI, HOBt y 3-aminometilpiridina, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,22 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 8,57 (1H, s), 8,44-8,50 (3H, m), 8,41 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,98 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=6,1$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,62 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J=7,7, 5,0$ Hz), 4,53 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,75 (8H, d, $J=10,2$ Hz), 3,35-3,43 (2H, m).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 494 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-17

30 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-17)



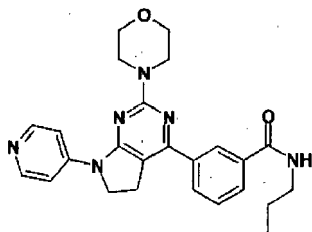
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03, WSCI, HOBt y propilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,58 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 8,36 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,1, 5,0$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,73 (8H, dd, $J=13,5, 3,8$ Hz), 3,37-3,42 (2H, m), 3,25 (2H, q, $J=6,6$ Hz), 1,46-1,65 (2H, m), 0,90 (3H, t, $J=7,4$ Hz).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-18

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-18)



5

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y propilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

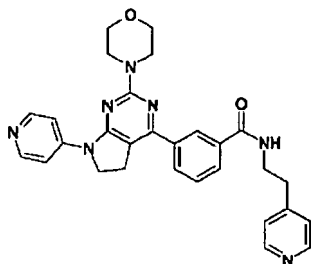
10 $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,57 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 8,46 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 8,36 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,92 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,75 (8H, dd, $J=14,9, 4,7$ Hz), 3,33-3,42 (2H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 1,45-1,66 (2H, m), 0,91 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

15

Ejemplo 1-G-19

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-19)



20

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y 2-piridin-4-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

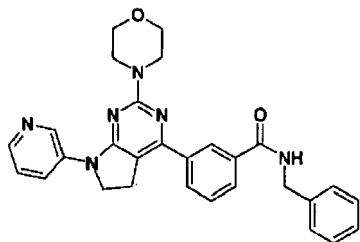
25 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,70 (1H, t, $J=5,4$ Hz), 8,47 (4H, d, $J=4,5$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,80-7,92 (3H, m), 7,59 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,75 (8H, d, $J=3,3$ Hz), 3,50-3,63 (2H, m), 3,26-3,33 (2H, m), 2,86-2,95 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

30

Ejemplo 1-G-20

N-bencil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-20)



35

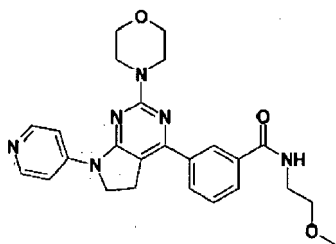
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03, WSCI, HOBT y bencilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,18 (1H, t, J=5,7 Hz), 9,10 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,26 (2H, d, J=5,3 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,61 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,39-7,49 (1H, m), 7,34 (4H, d, J=4,2 Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,15 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,73 (8H, dd, J=14,0, 3,8 Hz), 3,36-3,42 (2H, m).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 493 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-21

10 N-(2-metoxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-21)



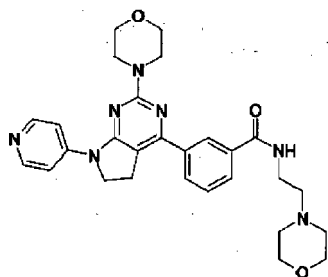
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y 2-metoxietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,66 (1H, t, J=4,8 Hz), 8,46 (2H, d, J=6,1 Hz), 8,37 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,84 (2H, d, J=6,3 Hz), 7,60 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,12 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,75 (8H, dd, J=16,7, 4,7 Hz), 3,42-3,52 (4H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,28 (3H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-22

25 N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-22)



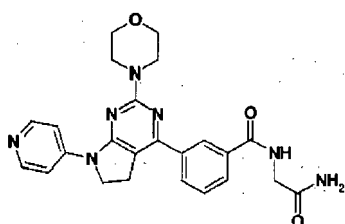
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y 2-morfolin-4-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,54 (1H, t, J=5,7 Hz), 8,47 (2H, d, J=6,8 Hz), 8,36 (1H, t, J=1,2 Hz), 8,09 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,92 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,85 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,61 (1H, t, J=7,7 Hz), 4,13 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,80-3,70 (8H, m), 3,58 (4H, t, J=4,3 Hz), 3,41 (4H, m), 2,43 (4H, t, J=4,3 Hz).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-G-23

40 N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-23)



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y 2-aminoacetamida, se obtuvo el compuesto deseado.

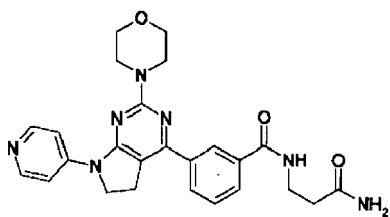
5 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,89 (1H, t, J=5,7 Hz), 8,65 (2H, d, J=7,1 Hz), 8,42 (1H, s), 8,28 (2H, sa), 8,12 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,63 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,47 (1H, sa), 7,08 (1H, sa), 4,24 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,69-3,97 (10H, m), 3,38-3,54 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 460 [(M+H) $^+$].

10

Ejemplo 1-G-24

N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-24)



15

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y 3-aminopropionamida, se obtuvo el compuesto deseado.

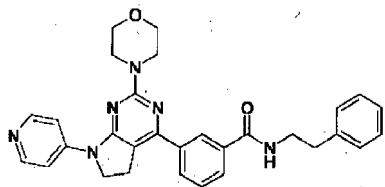
20 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57-8,83 (3H, m), 8,38 (1H, s), 8,28 (2H, sa), 8,11 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,96 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,61 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,41 (1H, sa), 6,88 (1H, sa), 4,24 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,77 (8H, d, J=8,6 Hz), 3,43-3,57 (4H, m), 2,38 (2H, t, J=7,1 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 474 [(M+H) $^+$].

25

Ejemplo 1-G-25

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenetil-benzamida (G-25)



30

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT y fenetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

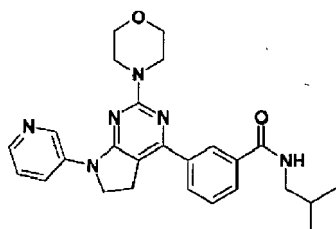
35 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (2H, d, J=6,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, m), 7,75 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,75 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,32 (5H, m), 6,21 (1H, m), 4,08 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,86 (8H, m), 3,76 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J=8,4 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,8 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 [(M+H) $^+$].

40

Ejemplo 1-G-26

N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-26)



45

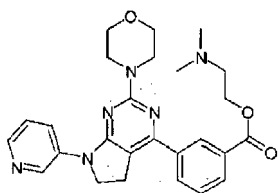
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03, WSCI, HOBT e isobutilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,58 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J=5,3$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,92 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,1, 5,1$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,73 (8H, dd, $J=13,8, 3,3$ Hz), 3,36-3,43 (2H, m), 3,11 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 1,74-1,97 (1H, m), 0,91 (6H, d, $J=6,7$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 [(M+H) $^+$].

10 Ejemplo 1-G-27

Éster 2-dimetilaminoetilico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-27)



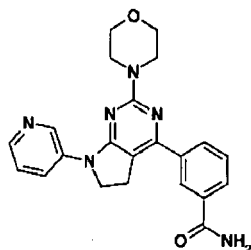
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03, WSCI, HOBT y N,N-dimetiletanolamina, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,08 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,53 (1H, s), 8,26-8,18 (3H, m), 8,03 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,66 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,3, 4,9$ Hz), 4,38 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 4,14 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,76-3,68 (8H, m), 3,45-3,40 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 2,23 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 [(M+H) $^+$].

25 Ejemplo 1-G-28

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-28)



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03, WSCI, HOBT, trietilamina y cloruro de amonio, se obtuvo el compuesto deseado.

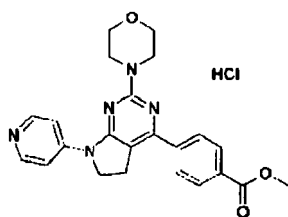
35 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,07 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J=3,8$ Hz), 8,23-8,19 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,56 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J=8,5, 4,5$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,86-3,82 (8H, m), 3,41 (2H, t, $J=7,8$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 403 [(M+H) $^+$].

40 Ejemplo 1-G-29

Clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-29)

45



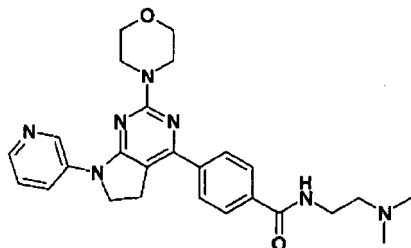
De la misma manera que el ejemplo 1-G-02, a partir de ácido 4-carbometoxifenilborónico, se obtuvo éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico. A esto se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1,0 equivalente), seguido por agitación a temperatura ambiente, y posteriormente se llevó a cabo concentración a presión reducida, para obtener el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 8,26-8,38 (2H, m), 8,11 (4H, s), 4,27 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,73-3,82 (8H, m), 3,38-3,46 (2H, a).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-30

N-(2-dimetilamino-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-30)



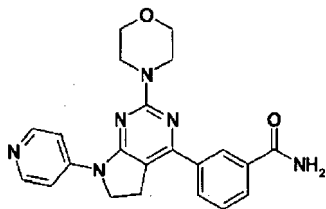
Se trató el compuesto G-32 obtenido en el ejemplo 1-G-32 con hidróxido de sodio en metanol, y se hizo reaccionar el ácido carboxílico resultante con WSCI, HOBT y N,N-dimetil-etilendiamina de la misma manera que el ejemplo 1-G-05, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,21 (1H, m), 8,22 (2H, m), 8,02 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,93 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J=8,5, 4,9$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,85-3,77 (8H, m), 3,69-3,54 (3H, m), 3,37 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,75 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,46 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-31

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-31)



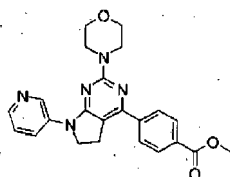
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04, WSCI, HOBT, cloruro de amonio y trietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,47 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 8,39 (1H, t, $J=1,3$ Hz), 8,10(1H, s), 8,09 (1H, dt, $J=7,7, 1,3$ Hz), 7,97 (1H, dt, $J=7,7, 1,3$ Hz), 7,84 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,50 (1H, s), 4,12 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,80-3,73 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=7,8$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-32

Éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-32)



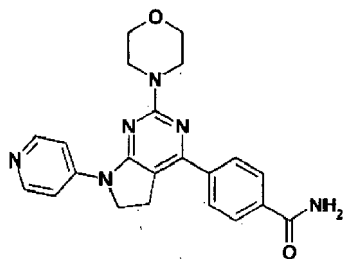
5 De la misma manera que el ejemplo 1-G-01, usando ácido 4-carbometoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto deseado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,26 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 8,08 (4H, s), 8,23 (2H, m), 4,15 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 7,43 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,65-3,75 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=8,2$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-33

15 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-33)



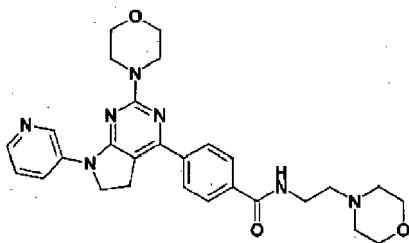
20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, se trató el compuesto G-29 preparado en el ejemplo 1-G-29 con hidróxido de sodio en metanol, y se hizo reaccionar el ácido carboxílico resultante con WSCI, HOBt, cloruro de amonio y trietilamina, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,47 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 8,08 (1H, sa), 7,99 (4H, s), 7,83 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,46 (1H, sa), 4,12 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,74-3,76 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J=7,8$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-34

30 N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-34)



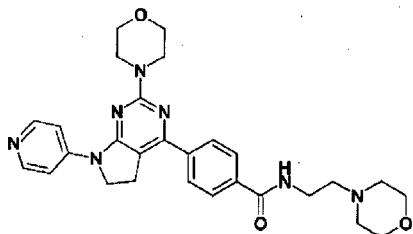
35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-30, usando morfolinoetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,12 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J=4,5, 1,4$ Hz), 8,15 (1H, dq, $J=8,4, 1,4$ Hz), 8,00 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,89 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=8,4, 4,5$ Hz), 6,95 (1H, s), 4,12 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,89-3,81 (8H, m), 3,77 (4H, t, $J=4,6$ Hz), 3,65-3,58 (2H, m), 3,38 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,67 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 2,56 (4H, t, $J=4,5$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-35

N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-35)



5

De la misma manera que el ejemplo 1-G-34, a partir de morfolinoetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

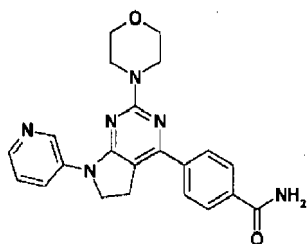
$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 7,99 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,89 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,74 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 6,95 (1H, t, $J=4,3$ Hz), 4,09 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,91-3,81 (8H, m), 3,76 (4H, t, $J=4,4$ Hz), 3,61 (2H, dt, $J=15,9, 5,9$ Hz), 3,37 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 2,56 (4H, t, $J=4,4$ Hz).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

15 Ejemplo 1-G-36

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-36)



20

De la misma manera que el ejemplo 1-G-34, a partir de cloruro de amonio, se obtuvo el compuesto deseado.

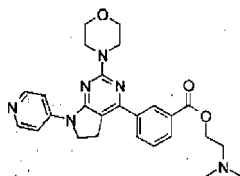
$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,27-8,23 (1H, m), 8,06 (1H, s), 7,87-7,95 (3H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,72 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J=8,3$ Hz).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-37

30 Éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-37)



35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, usando el compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y N,N-dimetilaminoetanol, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,62 (1H, t, $J=1,6$ Hz), 8,50 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,27-8,21 (4H, m), 7,66 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 4,76-4,73 (2H, m), 4,25 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,85 (8H, m), 3,69-3,65 (2H, m), 3,45 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,03 (6H, s).

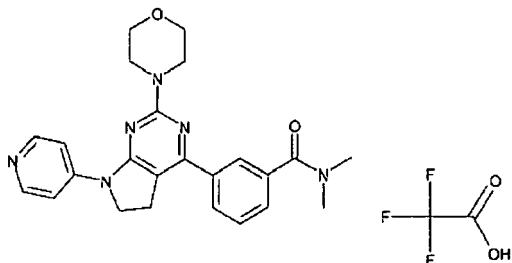
40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo 1-G-38

Sal de ácido trifluoroacético de N,N-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-38)

5



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y dimetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,32 (2H, a), 8,02 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,94 (1H, s), 7,60 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 4,24 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,77 (8H, dd, $J=20,6, 5,0$ Hz), 3,42 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,02 (3H, s), 2,95 (3H, s).

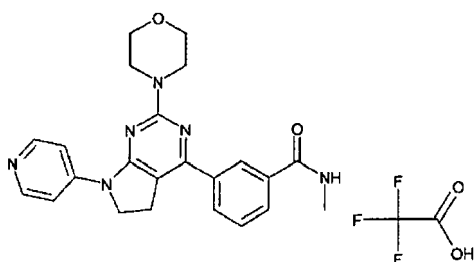
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 431 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 1-G-39

Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-39)

20



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y metilaminatetrahidrofurano, se obtuvo el compuesto deseado.

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,67 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,59 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,29 (2H, sa), 8,11 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,96 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,62 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,25 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,78 (8H, dd, $J=23,3, 5,0$ Hz), 3,40-3,50 (2H, m), 2,82 (3H, d, $J=4,6$ Hz).

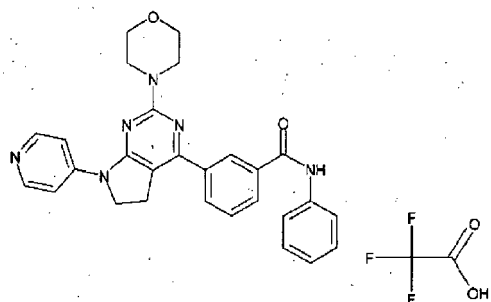
30

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-40

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenilbenzamida (G-40)

35



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y anilina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,41 (1H, s), 8,67 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,47 (1H, s), 8,30 (2H, sa), 8,19 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,79 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 7,70 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,37 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,12 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 4,26 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,78 (8H, dd, $J=26,7, 4,5$ Hz), 3,43-3,50 (2H, m).

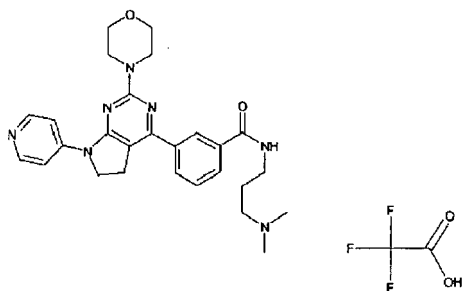
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 1-G-41

Sal de ácido trifluoroacético de N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-41)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y N,N-dimetilpropan-1,3-diamina, se obtuvo el compuesto deseado.

20

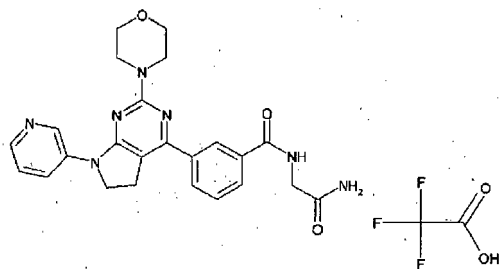
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,51 (1H, sa), 8,79 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 8,69 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,33 (2H, sa), 8,13 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,65 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,27 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,78 (8H, dd, $J=24,6, 4,8$ Hz), 3,43 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,32-3,40 (2H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 2,79 (6H, d, $J=4,4$ Hz), 1,75-2,02 (2H, m).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-42

30 Sal de ácido trifluoroacético de N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-42)



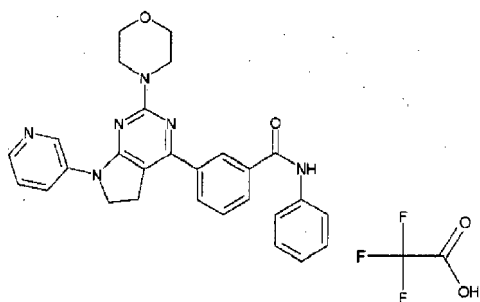
35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2-aminoacetamida, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,29 (1H, sa), 8,81 (1H, t, $J=5,9$ Hz), 8,48 (1H, d, $J=10,1$ Hz), 8,37-8,43 (2H, m), 8,11 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J=8,5, 5,0$ Hz), 7,62 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,06 (1H, s), 4,18 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,85 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 3,75 (8H, dd, $J=18,2, 5,0$ Hz), 3,40 (2H, t, $J=8,1$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 460 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

45 Ejemplo 1-G-43

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenilbenzamida (G-43)



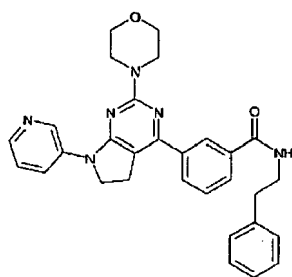
5 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y anilina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,28 (1H, sa), 8,43-8,52 (2H, m), 8,38 (1H, d, J=4,4 Hz), 8,16 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,05 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,79 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,68 (2H, t, J=7,7 Hz), 7,37 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,12 (1H, t, J=7,4 Hz), 4,19 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,75 (8H, dd, J=20,3, 5,0 Hz), 3,43 (2H, t, J=8,2 Hz).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 479 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-44

15 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-44)



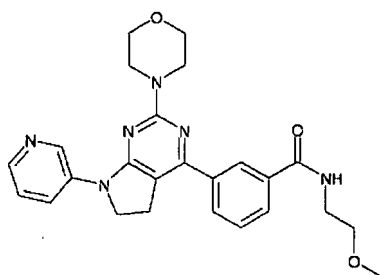
20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y fenetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,68 (1H, t, J=5,5 Hz), 8,32 (1H, s), 8,25 (2H, d, J=5,3 Hz), 8,08 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,89 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,58 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,1, 5,1 Hz), 7,15-7,36 (5H, m), 4,14 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,73 (8H, d, J=8,0 Hz), 3,46-3,57 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 2,87 (2H, t, J=7,2 Hz).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-45

30 N-(2-metoxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-45)



35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, usando Compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2-metoxietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

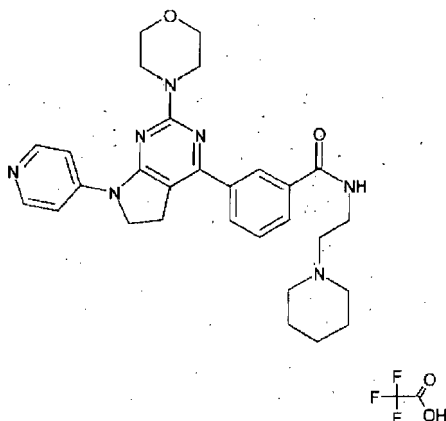
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, sa), 8,58-8,73 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,25 (2H, d, J=4,9 Hz), 8,08 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,93 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,1, 4,8 Hz), 4,13 (2H, t, J=8,0 Hz),

3,73 (8H, d, J=8,9 Hz), 3,42-3,55 (4H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 3,28 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 ($[M+H]^+$).

5 Ejemplo 1-G-46

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (G-46)



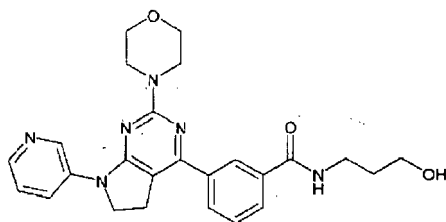
10 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 2-piperidin-1-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,28 (1H, sa), 8,91 (1H, t, J=5,6 Hz), 8,70 (2H, d, J=7,5 Hz), 8,43 (1H, s), 8,34 (2H, sa), 8,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,00 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,67 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,27 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,78 (8H, dd, J=25,7, 4,1 Hz), 3,66 (2H, q, J=6,1 Hz), 3,56 (2H, d, J=11,5 Hz), 3,43 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,27 (2H, d, J=3,5 Hz), 2,90-3,05 (2H, m), 1,84 (2H, d, J=14,1 Hz), 1,57-1,76 (3H, m), 1,39 (1H, q, J=12,3 Hz).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 514 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 1-G-47

N-(3-hidroxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-47)



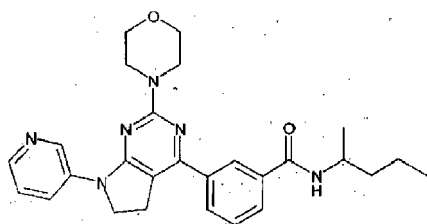
25 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 3-aminopropanol, se obtuvo el compuesto deseado.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,56 (1H, t, J=5,6 Hz), 8,35 (1H, s), 8,19-8,29 (2H, m), 8,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,58 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,39-7,46 (1H, m), 4,51 (1H, t, J=5,2 Hz), 4,14 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,65-3,81 (8H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 1,62-1,80 (2H, m).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 1-G-48

N-(1-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-48)



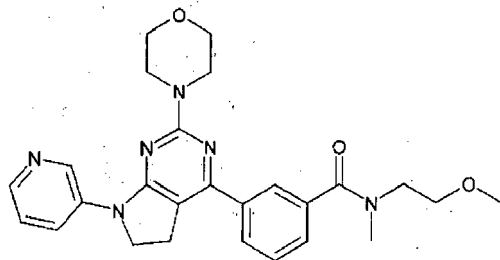
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 1-metilbutilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, sa), 8,36 (1H, sa), 8,19-8,33 (3H, m), 8,07 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,40-7,49 (1H, m), 4,11-4,26 (2H, m), 3,95-4,09 (1H, m), 3,73 (8H, d, $J=12,1$ Hz), 3,27 (2H, m), 1,25-1,67 (4H, m), 1,15 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 0,89 (2H, t, $J=7,0$ Hz).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-49

15 N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-49)



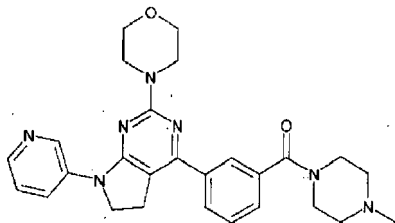
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y (2-metoxietil) metilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,18-8,36 (2H, m), 7,98 (1H, sa), 7,91 (1H, s), 7,56 (1H, sa), 7,34-7,49 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,72 (8H, d, $J=7,0$ Hz), 3,62 (2H, d, $J=19,7$ Hz), 3,42 (3H, sa), 3,28-3,33 (2H, m), 3,18 (2H, sa), 2,99 (3H, d, $J=10,3$ Hz).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-50

30 (4-Metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-50)



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y N-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

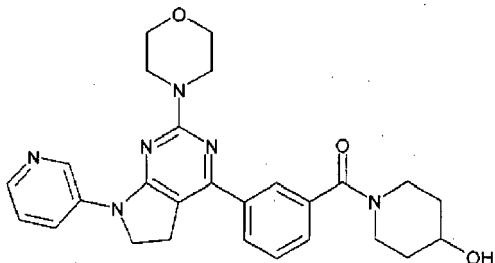
35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,58 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,3, 4,8$ Hz), 4,13 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,72 (8H, d, $J=7,0$ Hz), 3,65 (2H, sa), 3,36-3,47 (4H, m), 2,36 (4H, d, $J=23,3$ Hz), 2,22 (3H, s).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-51

(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-51)

5



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 4-hidroxipiperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,20-8,32 (2H, m), 7,99 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,36-7,51 (2H, m), 4,82 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 4,13 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 4,04 (1H, sa), 3,72 (9H, d, $J=7,3$ Hz), 3,53 (1H, sa), 3,36-3,41 (2H, m), 3,20 (2H, sa), 1,77 (2H, d, $J=34,4$ Hz), 1,38 (2H, sa).

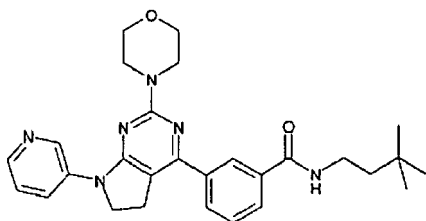
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 1-G-52

N-(3,3-dimetil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-52)

20



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,53 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 8,35 (1H, s), 8,22-8,28 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,1, 4,9$ Hz), 4,14 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,73 (8H, d, $J=8,5$ Hz), 3,35-3,43 (2H, m), 3,26-3,33 (2H, m), 1,35-1,56 (2H, m), 0,94 (9H, s).

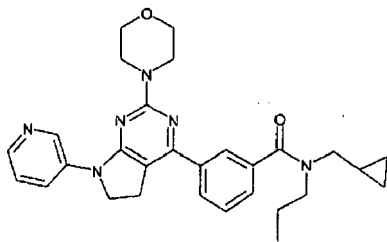
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30

Ejemplo 1-G-53

N-ciclopropilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-53)

35



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y ciclopropilmetil-propilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

40

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,18-8,35 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,57

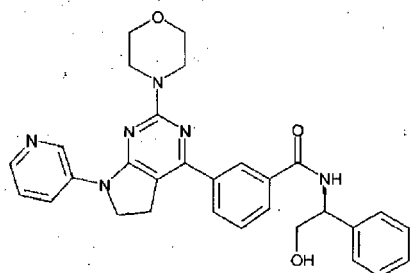
(1H, t, J=7,7 Hz), 7,31-7,46 (2H, m), 4,13 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,71 (8H, d, J=7,0 Hz), 3,50 (1H, sa), 3,34-3,41 (3H, m), 3,24 (1H, sa), 3,10 (1H, sa), 1,61 (2H, d, J=43,9 Hz), 0,62-1,21 (4H, m), 0,48 (2H, d, J=19,4 Hz), 0,31 (1H, sa), 0,06 (1H, sa).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 499 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-54

10 N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-54)

Quiral



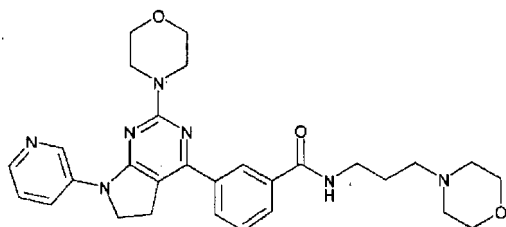
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y (S)-2-amino-2-feniletanol, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, d, J=2,5 Hz), 8,85 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,41 (1H, s), 8,22-8,30 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,01 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,61 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,38-7,47 (3H, m), 7,33 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,24 (1H, t, J=7,3 Hz), 5,04-5,16 (1H, m), 4,96 (1H, t, J=5,8 Hz), 4,14 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,73 (8H, dd, J=14,2, 4,8 Hz), 3,63-3,69 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 523 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-55

25 N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-55)



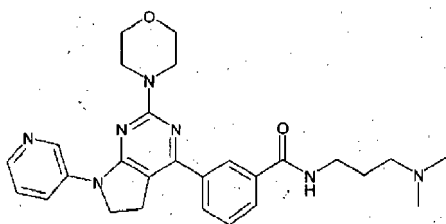
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 3-morfolin-4-il-propilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, d, J=2,5 Hz), 8,61 (1H, t, J=5,5 Hz), 8,35 (1H, s), 8,21-8,30 (2H, m), 8,07 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,90 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,1, 4,9 Hz), 4,14 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,73 (8H, d, J=9,0 Hz), 3,57 (4H, t, J=4,6 Hz), 3,35-3,41 (2H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 2,35 (6H, t, J=7,0 Hz), 1,62-1,79 (2H, m).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 530 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-56

40 N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-56)



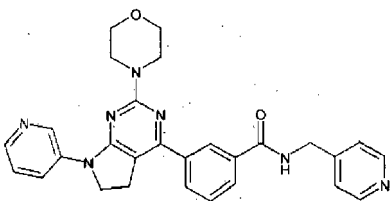
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y N,N-dimetilpropan-1,3-diamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,08 (1H, d, $J=2,9$ Hz), 8,71-8,79 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,18-8,30 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,2, 5,0$ Hz), 4,13 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,72 (8H, d, $J=3,3$ Hz), 3,36 (4H, t, $J=7,4$ Hz), 2,77-2,90 (2H, m), 2,56 (6H, s), 1,76-1,96 (2H, m).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-57

15 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-57)



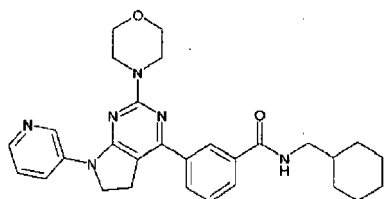
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 4-aminometilpiridina, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,27 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 9,10 (1H, s), 8,51 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,63 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,1, 5,0$ Hz), 7,33 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 4,53 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 4,07-4,22 (2H, m), 3,72 (8H, sa), 3,40 (2H, sa).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 494 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-58

30 N-ciclohexilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-58)



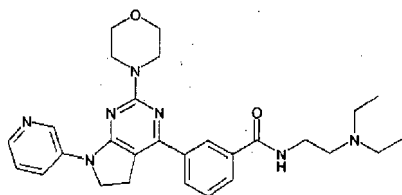
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y C-ciclohexilmetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,56 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,21-8,29 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,1, 5,0$ Hz), 4,08-4,20 (2H, m), 3,73 (8H, dd, $J=14,5, 4,8$ Hz), 3,16 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 3,13 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 1,70 (4H, t, $J=13,0$ Hz), 1,49-1,63 (2H, m), 1,06-1,30 (3H, m), 0,85-0,99 (2H, m).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 499 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-59

45 N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-59)



5 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y N,N-dietil-etilendiamina, se obtuvo el compuesto deseado.

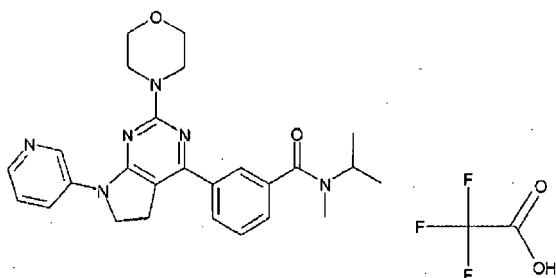
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,51 (1H, t, 5,6 Hz), 8,35 (1H, s), 8,20-8,27 (2H, m), 8,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,38-7,46 (1H, m), 4,13 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,66-3,79 (8H, m), 3,28-3,44 (6H, m), 2,51-2,66 (4H, m), 0,98 (6H, t, $J=7,0$ Hz).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-60

15 Sal de ácido trifluoroacético de N-isopropil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-60)



20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 e isopropilmetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

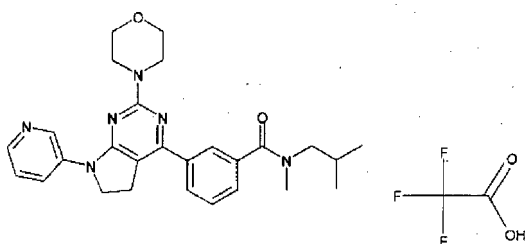
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,45 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,65 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 7,84-8,03 (3H, m), 7,60 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,45-7,52 (1H, m), 4,19 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,87 (1H, sa), 3,75 (8H, dd, $J=18,6, 5,0$ Hz), 3,40 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 2,72-2,93 (3H, m), 1,14 (6H, sa).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-61

30 Sal de ácido trifluoroacético de N-isobutil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-61)



35

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 e isobutilmetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,47 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 8,65 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 7,84-8,05 (3H, m), 7,59 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,42-7,54 (1H, m), 4,19 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,74 (8H, dd, $J=17,8, 4,9$ Hz), 3,39

40

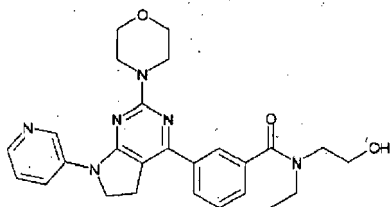
(2H, t, J=8,0 Hz), 3,32 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,09 (1H, d, J=7,1 Hz), 2,94 (3H, d J=25,1 Hz), 1,86-2,14 (1H, m), 0,82 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 473 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 1-G-62

N-Etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-62)



10

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2-etilaminoetanol, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,19-8,31 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,90 (1H, sa), 7,55 (1H, sa), 7,39-7,49 (2H, m), 4,82 (1H, t, J=5,1 Hz), 4,12 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,67-3,79 (8H, m), 3,44-3,65 (4H, m), 3,24-3,33 (4H, m), 1,03-1,22 (3H, m).

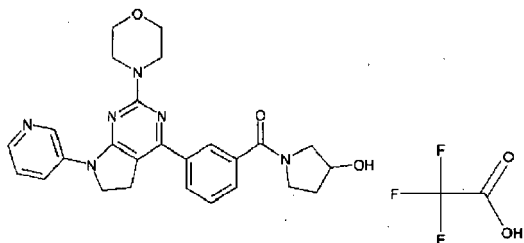
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 1-G-63

Sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-63)

25



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 3-hidroxipirrolidina, se obtuvo el compuesto deseado.

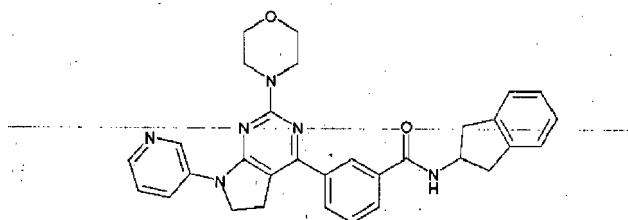
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,48 (1H, sa), 8,64 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,50 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,07-7,99 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J=8,4, 5,5 Hz), 7,66-7,53 (2H, m), 4,29-4,14 (3H, m), 3,74 (8H, dd, J=17,93, 4,9 Hz), 3,66-3,52 (3H, m), 3,48-3,35 (3H, m), 2,05-1,73 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 473 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-64

N-Indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-64)

40



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 e indan-2-

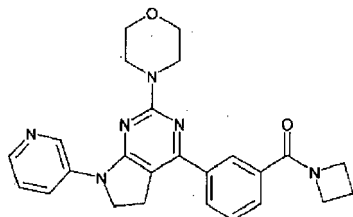
ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, sa), 8,79 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,5, 4,3$ Hz), 7,08-7,29 (4H, m), 4,62-4,91 (1H, m), 3,93-4,29 (4H, m), 3,73 (8H, sa), 3,20-3,30 (2H, m), 2,98 (2H, dd, $J=15,9, 6,4$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-65

Azetidin-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-65)



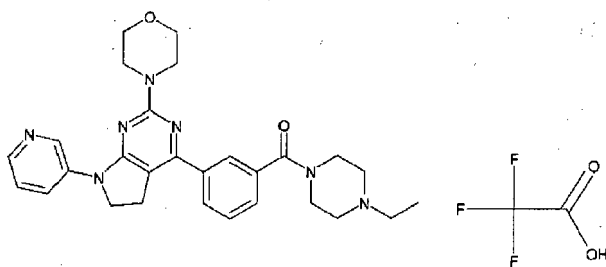
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y azetidina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,21-8,30 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,67-7,74 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,6, 4,6$ Hz), 4,34 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 4,01-4,18 (4H, m), 3,72 (8H, d, $J=6,3$ Hz), 3,36-3,40 (2H, m), 2,23-2,36 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-66

Sal de ácido trifluoroacético de (4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-66)



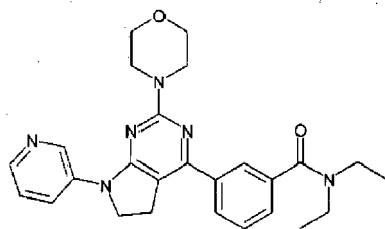
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y N-etilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,16 (1H, sa), 8,16 (2H, sa), 7,98 (2H, sa), 7,31-7,64 (3H, m), 4,03 (2H, sa), 3,75 (8H, sa), 3,53 (2H, sa), 3,28 (4H, sa), 2,62 (4H, sa), 2,51 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 1,14 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-67

N,N-Dietil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-67)



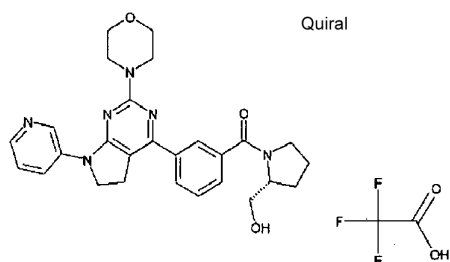
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y dietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,18-8,31 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,37-7,47 (2H, m), 4,12 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,71 (8H, d, $J=7,4$ Hz), 3,46 (2H, sa), 3,35-3,38 (2H, m), 3,23 (2H, sa), 1,13 (6H, d, $J=24,0$ Hz).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 459 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-68

15 Sal de ácido trifluoroacético de ((R)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-68)



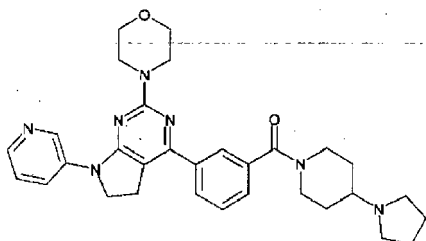
20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y (R)-1-pirrolidin-2-il-metanol, se obtuvo el compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,46 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 7,96-8,07 (2H, m), 7,92 (1H, dd, $J=8,7, 5,3$ Hz), 7,55-7,68 (2H, m), 4,19 (2H, t, 8,1 Hz), 3,75 (8H, dd, $J=18,2, 4,7$ Hz), 3,52-3,66 (2H, m), 3,31-3,50 (4H, m), 1,79-2,07 (4H, m), 1,59-1,77 (1H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-69

30 [3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (G-69)



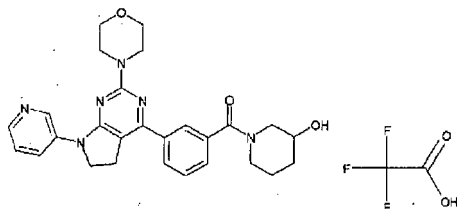
35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 4-pirrolidin 1-il-piperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,19-8,33 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=8,3, 4,8$ Hz), 4,30 (1H, sa), 4,13 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,72 (8H, d, $J=7,7$ Hz), 3,60 (2H, sa), 3,24-3,43 (4H, m), 3,05 (2H, d, $J=41,7$ Hz), 2,50 (1H, sa), 2,28 (1H, sa), 1,87 (2H, d, $J=44,0$ Hz), 1,68 (4H, sa), 1,40 (2H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 540 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-70

- 5 Sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-70)



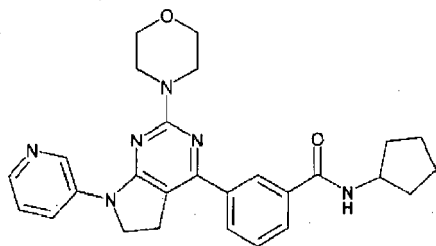
- 10 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 3-hidroxipiperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,42 (1H, s), 8,60 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,47 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,92 (1H, sa), 7,87 (1H, d, J=13,9 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,52 (1H, sa), 4,18 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,83 (1H, sa), 3,74 (8H, dd, J=18,0, 5,0 Hz), 3,54 (2H, sa), 3,39 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,84-3,32 (2H, m), 1,60-1,93 (2H, m), 1,45 (2H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 1-G-71

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-71)



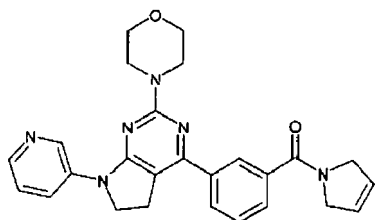
- 25 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y ciclopentilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,42 (1H, d, J=7,0 Hz), 8,34 (1H, s), 8,26 (2H, d, J=5,4 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,91 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,58 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,0, 5,2 Hz), 4,15 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,06 (1H, s), 3,73 (8H, d, J=3,7 Hz), 3,37-3,43 (2H, m), 1,90 (2H, sa), 1,71 (2H, sa), 1,54 (4H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 471 ([M+H]⁺).

35 Ejemplo 1-G-72

(2,5-Dihidro-pirrol-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-72)



- 40 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2,5-dihidro-1H-pirrol, se obtuvo el compuesto deseado.

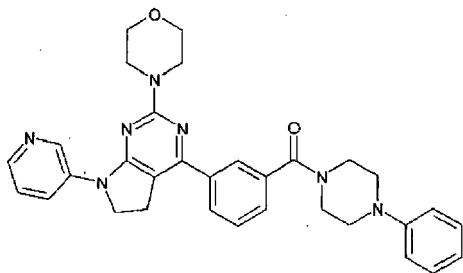
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,19-8,32 (2H, m), 7,98-8,10 (2H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,58 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,3, 4,8 Hz), 5,94-6,04 (1H, m), 4,32 (2H, sa), 4,24 (2H, sa), 4,12 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,72 (8H, d, J=7,1 Hz), 3,36-3,42 (2H, m).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 455 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-73

10 [3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona (G-73)



15 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y N-fenilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

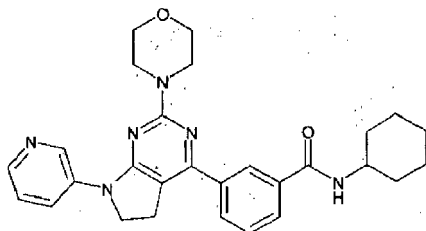
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,08 (1H, s), 8,18-8,33 (2H, m), 7,95-8,04 (2H, m), 7,51-7,65 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J=8,3, 4,7 Hz), 7,23 (2H, t, J=8,0 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,81 (1H, t, J=7,3 Hz), 4,11 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,79 (2H, sa), 3,70 (8H, dd, J=16,0, 4,7 Hz), 3,53 (2H, sa), 3,29-3,36 (2H, m), 3,11-3,25 (4H, m).

20

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 548 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-74

25 N-ciclohexil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-74)



30 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y ciclohexilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

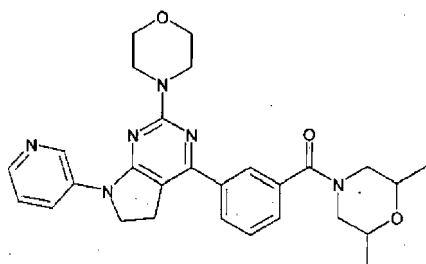
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,30-8,44 (2H, m), 8,26 (2H, d, J=5,3 Hz), 8,05 (1H, d, J=0,7 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,57 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,3, 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,73 (9H, d, J=3,3 Hz), 3,36-3,43 (2H, m), 1,48-1,93 (5H, m), 0,99-1,45 (5H, m).

35

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 485 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-75

40 (2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-75)



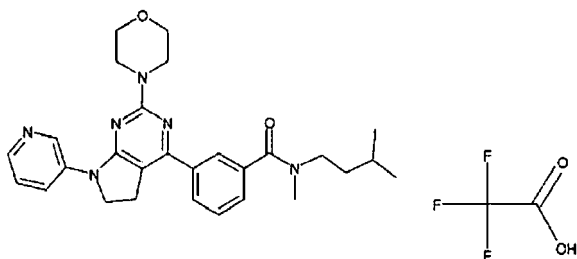
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2,6-dimetilmorfolina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,18-8,30 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,50 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,2, 4,8$ Hz), 4,40 (1H, sa), 4,14 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 3,78 (1H, sa), 3,72 (8H, d, $J=7,0$ Hz), 3,43-3,64 (3H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 2,86 (1H, sa), 1,16 (3H, sa), 1,00 (3H, sa).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 501 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-76

15 Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-76)



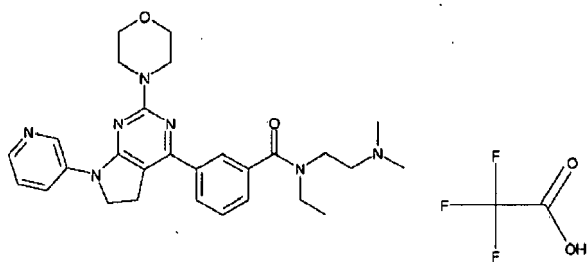
20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y metil-(3-metilbutil)amina, se obtuvo el compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,17-8,31 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,36-7,50 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,72 (8H, d, $J=6,8$ Hz), 3,49 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 3,35-3,40 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 2,94 (3H, d, $J=26,7$ Hz), 1,25-1,69 (3H, m), 0,95 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 0,68 (3H, d, $J=5,8$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-77

30 Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-77)



35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y N'-etil-N,N-dimetiletano-1,2-diamina, se obtuvo el compuesto deseado.

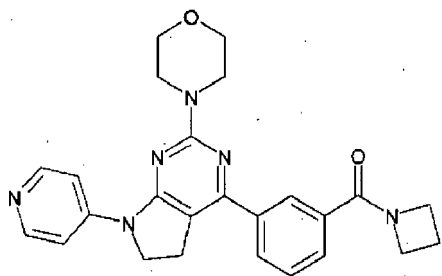
40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,69 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=5,0$ Hz), 7,93-8,11 (3H, m), 7,59-7,74 (2H, m), 4,30 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,91-4,00 (2H, m), 3,85 (8H, dd, $J=20,8, 5,1$ Hz), 3,38-3,58 (6H, m), 3,05

(6H, s), 1,21 (3H, t, J=6,9 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 1-G-78

Azetidin-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-78)



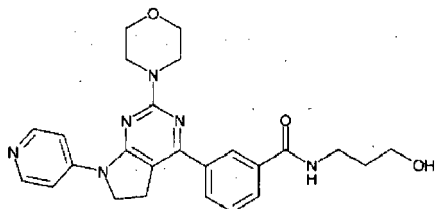
10 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y azetidina, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,46 (2H, d, J=6,4 Hz), 8,13 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,83 (2H, d, J=6,4 Hz), 7,72 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,7 Hz), 4,34 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,09 (4H, q, J=8,8 Hz), 3,74 (8H, dd, J=14,0, 4,8 Hz), 3,36-3,42 (2H, m), 2,21-2,36 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 443 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 1-G-79

N-(3-hidroxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-79)



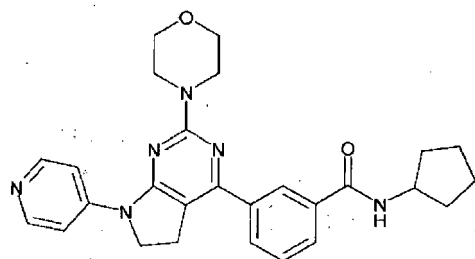
25 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 3-hidroxipropilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,57 (1H, t, J=5,6 Hz), 8,46 (2H, d, J=6,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,92 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,83 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,51 (1H, t, J=5,2 Hz), 4,11 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,75 (8H, dd, J=6,0, 4,8 Hz), 3,44-3,53 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,29-3,33 (2H, m), 1,62-1,78 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 ([M+H]⁺).

35 Ejemplo 1-G-80

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-80).



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y ciclopentilamina se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 8,41 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 8,34 (1H, s), 8:07 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,92 (1H, d, 7,9 Hz), 7,83 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 4,17-4,32 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,75 (8H, dd, $J=16,1, 4,7$ Hz), 3,27-3,43 (2H, m), 1,90 (2H, sa), 1,71 (2H, sa), 1,54 (4H, sa).

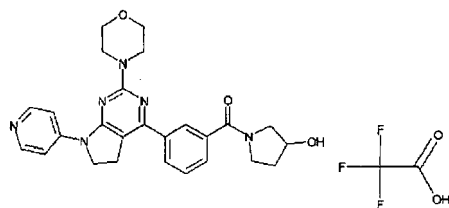
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 471 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 1-G-81

Sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-81)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 3-hidroxipirrolidina, se obtuvo el compuesto deseado.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 8,39 (2H, sa), 8,14 (1H, sa), 8,08 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,54-7,73 (2H, m), 4,46 (1H, d, $J=48,2$ Hz), 4,27 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,78-3,94 (8H, m), 3,50-3,77 (3H, m), 3,47 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 1,91-2,27 (2H, m).

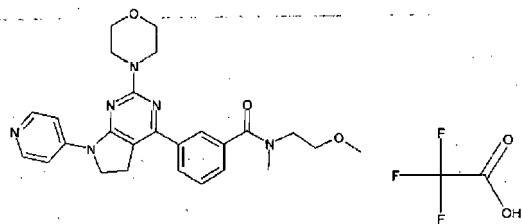
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 1-G-82

N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-82)

30



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y (2-metoxietil)metilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

35

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,38 (2H, sa), 7,94-8,12 (2H, m), 7,45-7,67 (2H, m), 4,28 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,79-3,93 (8H, m), 3,74 (2H, dd, $J=20,4, 4,9$ Hz), 3,52 (2H, s), 3,46 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,35 (3H, d, $J=54,3$ Hz), 3,11 (3H, d, $J=24,4$ Hz).

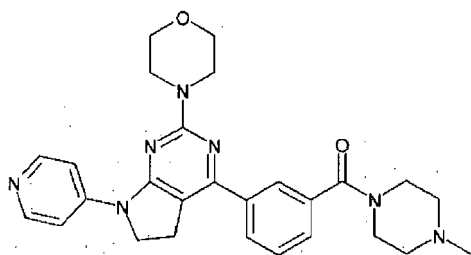
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40

Ejemplo 1-G-83

(4-Metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-83)

45



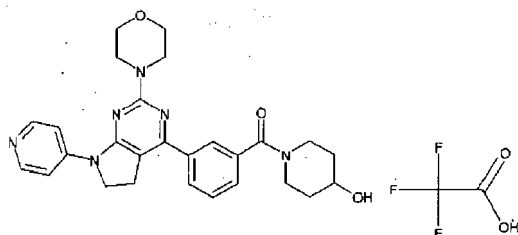
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y N-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,83 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 4,10 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,74 (8H, dd, $J=13,9, 4,7$ Hz), 3,64 (2H, sa), 3,37-3,42 (4H, m), 2,35 (4H, d, $J=22,0$ Hz), 2,21 (3H, s).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-84

15 Sal de ácido trifluoroacético de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-84)



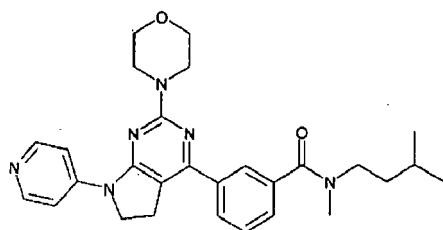
20 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 4-hidroxipiperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,56 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 8,42 (2H, sa), 8,06-8,15 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,54-7,68 (2H, m), 4,31 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 4,24 (1H, sa), 3,81-3,93 (8H, m), 3,65-3,97 (2H, m), 3,50 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,25-3,45 (2H, m), 1,36-2,28 (4H, m).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-85

30 N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-85)



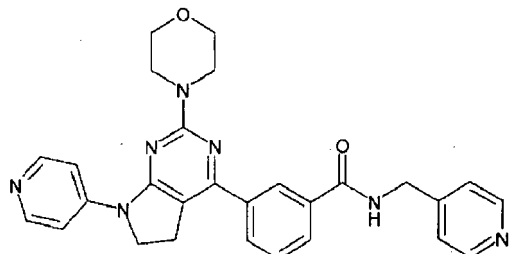
35 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y metil-(3-metilbutil)amina, se obtuvo el compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,83 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,57 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,47 (1H, sa), 4,10 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,74 (8H, dd, $J=14,0, 4,7$ Hz), 3,44-3,55 (1H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 2,94 (3H, d, $J=27,5$ Hz), 1,25-1,72 (3H, m), 0,95 (3H, d, $J=6,0$ Hz), 0,68 (3H, d, $J=6,0$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-86

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-86)



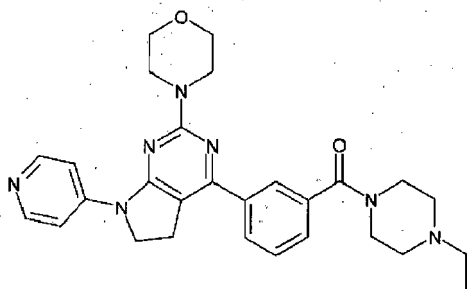
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 4-aminometilpiridina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,26 (1H, t, $J=5,9$ Hz), 8,51 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 8,46 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 8,01 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 7,63 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,33 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,53 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,75 (8H, dd, $J=17,3, 4,8$ Hz), 3,35-3,41 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 494 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-87

(4-Etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-87)



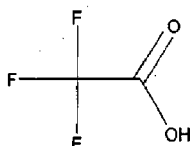
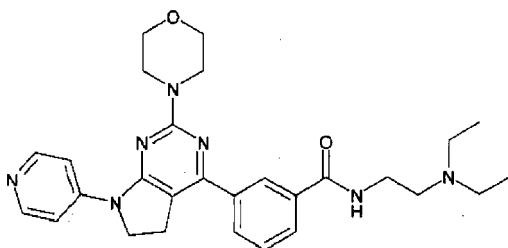
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y N-etilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 7,99 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,83 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 4,09 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,74 (8H, dd, $J=14,2, 4,7$ Hz), 3,64 (2H, sa), 3,35-3,43 (4H, m), 2,43 (4H, sa), 2,36 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 1,01 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-88

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-88)



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y N,N-dietil-etilendiamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,54 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 8,48 (1H, s), 8,39 (2H, sa), 8,16 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,98 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,64 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,29 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,48 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,43 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,32-3,39 (4H, m), 1,37 (6H, t, $J=7,3$ Hz).

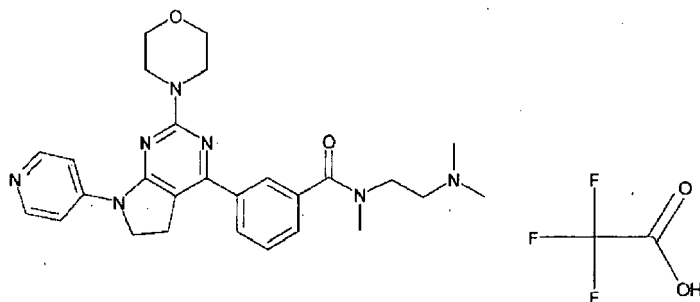
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 1-G-89

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-89)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y N,N,N'-trimetil-etilendiamina, se obtuvo el compuesto deseado.

20

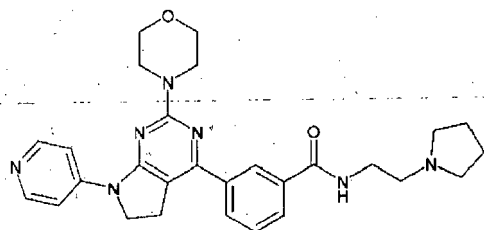
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,53 (2H, sa), 8,39 (2H, sa), 8,09 (2H, sa), 7,56-7,70 (2H, m), 4,27 (2H, sa), 3,97 (2H, sa), 3,84 (8H, d, $J=26,3$ Hz), 3,40-3,59 (4H, m), 3,11 (3H, s), 3,05 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 1-G-90

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-90)



30

De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 2-pirrolidin-1-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

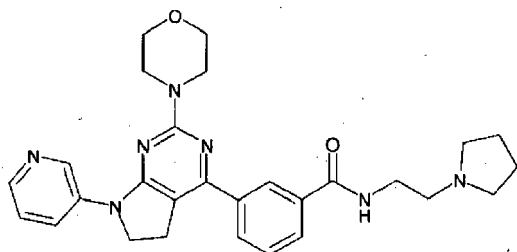
35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,56 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 8,46 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 8,36 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,92 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,75 (8H, dd, $J=16,1, 4,8$ Hz), 3,36-3,48 (8H, m), 2,60 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 1,62-1,75 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40

Ejemplo 1-G-91

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-91)



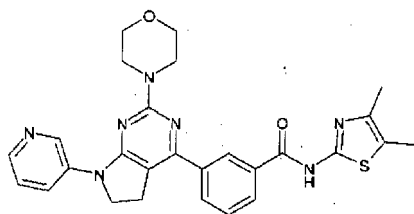
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2-pirrolidin-1-il-etilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J=2,6$ Hz), 8,60 (1H, t, $J=5,4$ Hz), 8,36 (1H, s), 8,20-8,29 (2H, m), 8,08 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,92 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,37-7,47 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,73 (8H, dd, $J=13,5, 4,6$ Hz), 3,40-3,48 (2H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 2,55-2,77 (6H, m), 1,72 (4H, sa).

10 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-92

15 N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-92)



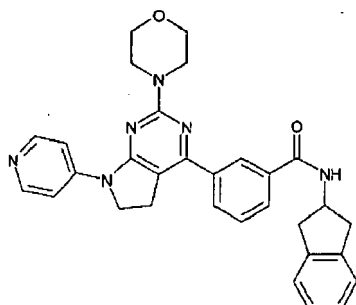
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-03 preparado en el ejemplo 1-G-03 y 2-amino-4,5-dimetiltiazol, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,45 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,55 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 8,19 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J=8,6, 5,3$ Hz), 7,67 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,77 (8H, dd, $J=21,0, 5,0$ Hz), 3,42-3,48 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,21 (3H, s).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 514 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-G-93

30 N-Indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-93)



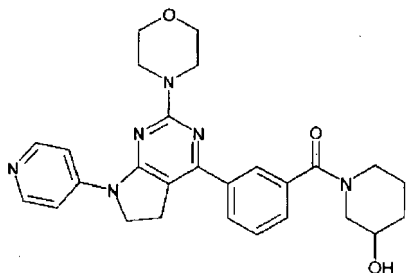
De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 e indan-2-ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,43-8,52 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 7,92-7,99 (1H, m), 7,84 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,24 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 7,16 (3H, d, $J=3,5$ Hz), 4,06-4,16 (2H, m), 3,69-3,82 (8H, m), 3,23-3,30 (4H, m), 3,16 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 2,91-3,04 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 519 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-G-94

5 (3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-94)



10 De la misma manera que el ejemplo 1-G-05, a partir del compuesto G-04 preparado en el ejemplo 1-G-04 y 3-hidroxipiperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,45 (2H, d, J=6,0 Hz), 7,99 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,90 (1H, J=sa), 7,82 (2H, d, J=6,4 Hz), 7,57 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,49 (1H, sa), 4,85-5,06 (1H, m), 4,09 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,67-3,80 (8H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 2,91-3,11 (2H, m), 1,35-1,93 (4H, m).

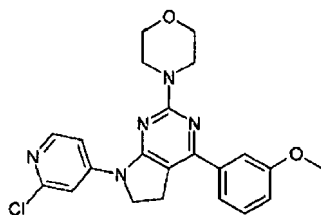
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 1-H

Se preparó bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina para usarse en la etapa A en el siguiente ejemplo 1-H-31 según el ejemplo 1-J-02 descrito a continuación. Además, en los siguientes ejemplos 1-H-02, 1-H-08 a 10, 1-H-13 a 20 y 1-H-24 a 30, se sometió un producto de reacción en bruto resultante a purificación por HPLC usando un disolvente de desarrollo que contenía ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto deseado como una sal de ácido trifluoroacético.

Ejemplo 1-H-01

30 Sal de ácido trifluoroacético de 7-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (H-01)



35 Se colocó hidruro de sodio (844 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 21,1 mmol) en un matraz secado bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por adición secuencial de tetrahidrofurano anhidro (75 ml) y 4-amino-2-cloropiridina (648 mg, 5,06 mmol) con una jeringa. Se calentó esta mezcla a reflujo durante 1,5 horas, y posteriormente se añadió 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]morfolina (1,55 g, 4,22 mmol) obtenida en la etapa C en el ejemplo 1-A-01. Tras calentar a reflujo durante 1,5 horas adicionales, se enfrió la mezcla de reacción, que se añadió gota a gota lentamente sobre agua con hielo. La filtración del precipitado depositado proporcionó el compuesto deseado como un sólido de color marrón pálido (808 mg, rendimiento del 49 %). Se extrajo el filtrado tres veces con acetato de etilo (30 ml), y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, seguido por separación por destilación a presión reducida. Se recristalizó (acetato de etilo) el producto en bruto obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un sólido de color marrón pálido (250 mg, rendimiento del 15 %, total 64 %).

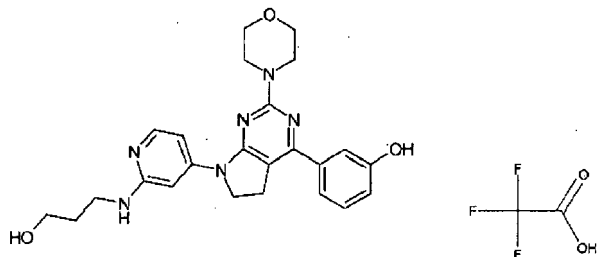
45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,27 (1H, d, J=6,40 Hz), 7,85-7,96 (2H, m), 7,36-7,56 (3H, m), 7,06 (1H, d, J=2,38 Hz), 4,10 (2H, t, J=8,14 Hz), 3,82 (3H, s), 3,68-3,78 (8H, m), 3,27-3,34 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 424 [M+H].

50

Ejemplo 1-H-02

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-02)



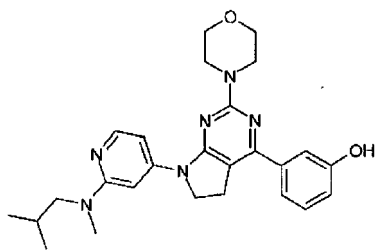
Se disolvió el compuesto H-01 (70 mg, 0,165 mmol) obtenido en el ejemplo 1-H-01 en 1,3-propanolamina (2 ml), seguido por calentamiento en un tubo sellado a 180 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y posteriormente se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (4 ml), seguido por extracción tres veces con acetato de etilo (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se eliminó por destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un aceite amarillo (80 mg). Se calentó una disolución de este producto en bruto (80 mg) en dimetilformamida (1 ml) hasta 150 °C, y se añadió etanotiolato de sodio (275 mg, 3,3 mmol) cada 15 minutos en 3 porciones. Tras calentar a 150 °C durante 15 minutos adicionales seguido por enfriamiento, se añadió agua (1 ml). Tras la extracción con acetato de etilo (2 ml), se separó la fase orgánica, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante HPLC preparativa, para obtener una sal de ácido trifluoroacético del compuesto deseado como un sólido de color amarillo pálido (9 mg, rendimiento del 10 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,54 (1H, s.a.), 9,64 (1H, s), 8,11 (1H, s.a.), 7,88 (1H, d, J=7,32 Hz), 7,6 (1H, s.a.), 7,22-7,44 (3H, m), 7,06 (1H, s.a.), 6,85-6,92 (1H, m), 6,55 (1H, s.a.), 4,69 (1H, s.a.), 4,12 (2H, t, J=7,87 Hz), 3,68-3,83 (8H, m), 3,52 (2H, t, J=5,95 Hz), 3,29-3,33 (4H, m), 1,70-1,82 (2H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 449 [M+H].

Ejemplo 1-H-03

3-{7-[2-(Isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-03)



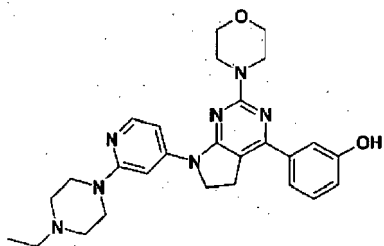
Se mezclaron el compuesto H-01 (70 mg, 0,165 mmol) obtenido en el ejemplo 1-H-01, n-butanol (1,5 ml), N-metilisobutilamina (0,2 ml) y trifluorometanosulfonato 1-butil-3-metil-imidazolío (1 gota) en un tubo para microondas, seguido por irradiación de microondas (300 W, 210 °C, 280psi) durante 3 horas. Tras enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (3 ml) y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 ml). Se eliminó la fase orgánica por destilación a presión reducida, para obtener un aceite marrón (45 mg, rendimiento del 57 %). Se calentó una disolución de este producto en bruto (45 mg) en dimetilformamida (1 ml) hasta 150 °C y se añadió etanotiolato de sodio (275 mg, 3,3 mmol) cada 15 minutos en 3 porciones. Tras calentar a 150 °C durante 15 minutos adicionales seguido por enfriamiento, se añadió agua (1 ml). Se filtró el precipitado depositado, seguido por lavado con dietil éter enfriado, mediante lo cual se obtuvo el compuesto deseado como un sólido de color amarillo pálido (25 mg, rendimiento del 33 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,96 (1H, d, J=5,85 Hz), 7,37 (1H, s), 7,23-7,33 (2H, m), 7,13 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=5,85 Hz), 6,83 (1H, d, J=7,68 Hz), 4,06 (2H, t, J=8,32 Hz), 3,72 (8H, dd, J=19,49, 5,03 Hz), 3,37 (2H, d, J=7,50 Hz), 3,25 (2H, t, J=8,23 Hz), 3,00 (3H, s), 1,97-2,11 (1H, m), 0,85 (6H, d, J=6,77 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 [M+H].

Ejemplo 1-H-04

3-{7-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-04)



5

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando N-etilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,59 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J=5,8$ Hz), 7,22-7,48 (4H, m), 7,09 (1H, dd, $J=5,4, 1,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J=7,6$ Hz) 4,07 (2H, t, $J=8,3$ Hz), 3,73 (8H, d, $J=4,3$ Hz), 3,47 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 3,21-3,31 (2H, m), 2,42-2,48 (4H, m), 2,36 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 1,04 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

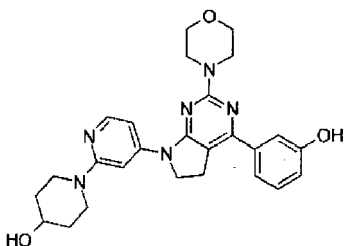
10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 488 [M+H].

Ejemplo 1-H-05

15

4'-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (H-05)



20

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 4-hidroxipiperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,95 (1H, d, $J=5,9$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,25 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 6,79-6,93 (2H, m), 3,90-4,06 (4H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 3,77 (8H, d, $J=5,2$ Hz), 3,20 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,03-3,14 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 1,46-1,62 (2H, m).

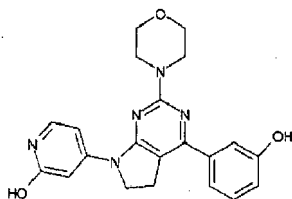
25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 [M+H].

Ejemplo 1-H-06

30

4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (H-06)



35

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se obtuvo el compuesto deseado.

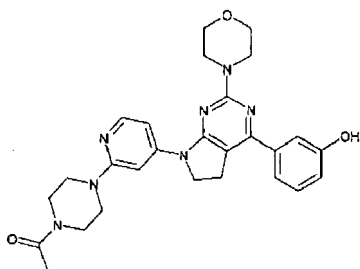
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,38 (1H, s), 7,24-7,34 (4H, m), 6,85 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,20 (1H, s), 3,99 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,67-3,74 (8H, m), 3,24 (2H, t, $J=8,2$ Hz).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 392 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-H-07

1-(4-{4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (H-07)



5

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando N-acetilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

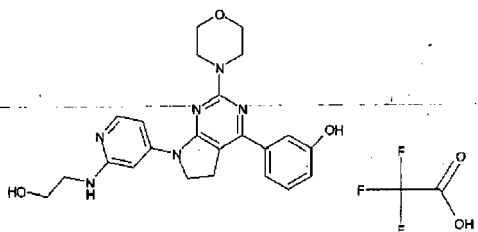
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,04 (1H, d, $J=5,7$ Hz), 7,24-7,42 (4H, m), 7,17 (1H, dd, $J=5,9, 1,7$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J=7,8, 1,3$ Hz), 4,08 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,68-3,80 (8H, m), 3,55 (4H, s), 3,45-3,50 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 2,05 (3H, s).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 Ejemplo 1-H-08

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-08)



20

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 2-hidroxietilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

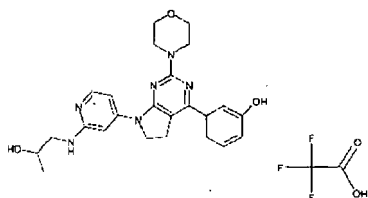
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,65 (1H, sa), 8,20 (1H, sa), 7,88 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,69 (1H, sa), 7,26-7,42 (3H, m), 7,11 (1H, sa), 6,89 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,74 (8H, dd, $J=12,3, 3,7$ Hz), 3,62 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,27-3,42 (4H, m).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 435 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30 Ejemplo 1-H-09

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-09)



35

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 1-amino-propan-2-ol, se obtuvo el compuesto deseado.

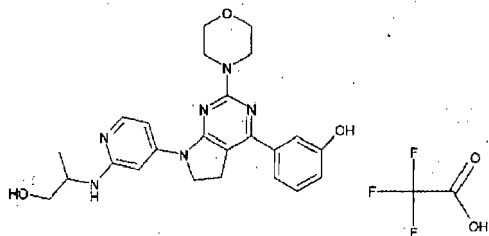
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,53 (1H, sa), 9,66 (1H, sa), 8,13 (1H, sa), 7,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,72 (1H, sa), 7,25-7,46 (3H, m), 7,10 (1H, sa), 6,89 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 3,69-3,81 (8H, m), 3,27-3,36 (3H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J=6,2$ Hz).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-H-10

5 Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-10)



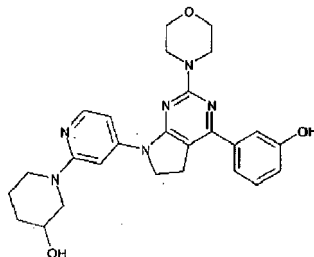
10 De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 2-amino-propan-1-ol, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,44 (1H, sa), 9,66 (1H, s), 7,98 (1H, sa), 7,88 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,74 (1H, sa), 7,27-7,43 (3H, m), 7,03 (1H, sa), 6,89 (1H, d, $J=10,4$ Hz), 6,57 (1H, sa), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,66-3,87 (9H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 1,18 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

15 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-H-11

20 4'-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ol (H-11)



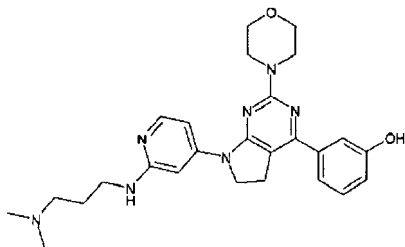
25 De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 3-hidroxi-piperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,68 (1H, sa), 7,98 (1H, d, $J=5,9$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,23-7,41 (3H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 4,84 (1H, sa), 4,16 (1H, dd, $J=12,2, 3,8$ Hz), 3,99-4,10 (3H, m), 3,72 (8H, dd, $J=15,6, 4,9$ Hz), 3,47 (1H, sa), 3,26 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 2,78-2,88 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J=12,3, 9,3$ Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,28-1,48 (2H, m).

30 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-H-12

35 3-{7-[2-(3-Dimetilamino-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-12)



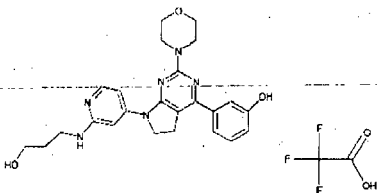
40 De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando N,N-dimetil-propan-1,3-diamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,59 (1H, sa), 7,87 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,21-7,41 (3H, m), 7,04 (1H, dd, J=6,0, 1,7 Hz), 6,80-6,89 (2H, m), 6,34 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,01 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,65-3,79 (8H, m), 3,16-3,29 (4H, m), 2,26 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,12 (6H, s), 1,60-1,70 (2H, m).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 476 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-13

10 Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-13)



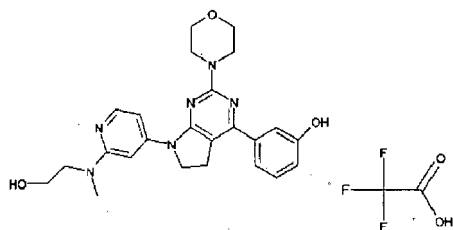
15 Usando 3-hidroxi-propilamina en lugar de N-metilisobutilamina en el ejemplo 1-H-03, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,54 (1H, sa), 9,64 (1H, s), 8,11 (1H, sa), 7,88 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,69 (1H, sa), 7,22-7,44 (3H, m), 7,06 (1H, sa), 6,85-6,92 (1H, m), 6,55 (1H, sa), 4,69 (1H, sa), 4,12 (2H, t, J=7,9 Hz), 3,68-3,83 (8H, m), 3,52 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,29-3,33 (4H, m), 1,70-1,82 (2H, m).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 449 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-14

25 Sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-14)



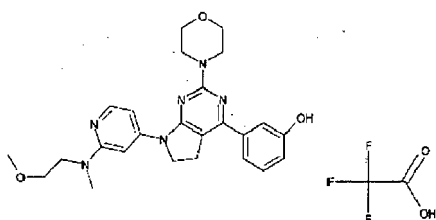
30 De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando (2-hidroxi-etil)metilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67 (1H, sa), 7,92 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,62 (1H, sa), 7,24-7,43 (4H, m), 6,86-6,93 (1H, m), 4,19 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,75 (8H, dd, J=17,4, 5,0 Hz), 3,67 (4H, s), 3,34 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,19 (3H, s).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 449 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-15

40 Sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-15)



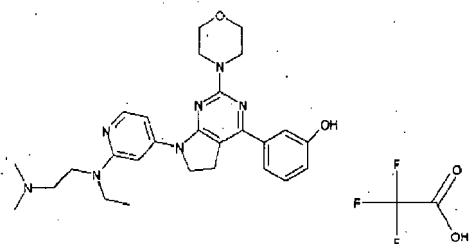
De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando (2-metoxietil)metilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,52 (1H, sa), 9,65 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,61 (1H, sa), 7,25-7,44 (3H, m), 7,24 (1H, sa), 6,86-6,92 (1H, m), 4,18 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,68-3,82 (10H, m), 3,57 (2H, t, $J=5,3$ Hz), 3,33 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,27 (3H, s), 3,17 (3H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 463 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 1-H-16

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-[2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-16)



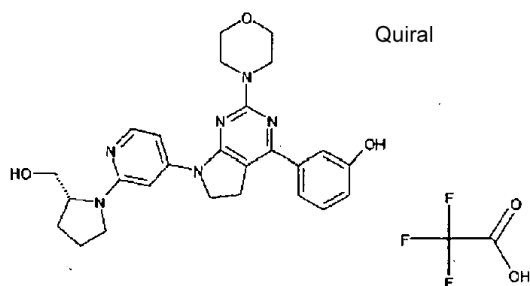
15 De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando N,N-dimetil-N'-etil-etilendiamina, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,66 (1H, sa), 8,03 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 7,23-7,50 (3H, m), 7,07 (1H, sa), 6,84-6,92 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,89 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,74 (8H, dd, $J=14,9, 4,8$ Hz), 3,52-3,61 (2H, m), 3,28-3,39 (4H, m), 2,88 (6H, s), 1,16 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 490 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Ejemplo 1-H-17

30 Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-17)



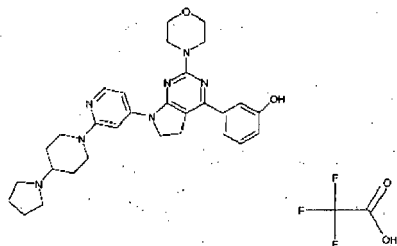
De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando (R)-pirrolidin-2-il-metanol, se obtuvo el compuesto deseado.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,92 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,65 (1H, sa), 7,27-7,43 (3H, m), 7,21 (1H, sa), 6,89 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,13-4,23 (3H, m), 3,75 (8H, dd, $J=15,7, 4,8$ Hz), 3,37-3,65 (4H, m), 3,33 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 1,94-2,16 (4H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Ejemplo 1-H-18

45 Sal de ácido trifluoroacético de 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-18)



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 4-pirrolidin-1-il-piperidina, se obtuvo el compuesto deseado.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,13 (1H, sa), 8,05 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,74 (1H, sa), 7,28-7,44 (4H, m), 6,89 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,13-4,30 (4H, m), 3,75 (8H, d, $J=7,1$ Hz), 3,53-3,63 (2H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,34 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,06-3,22 (4H, m), 2,21 (2H, d, $J=10,6$ Hz), 1,97-2,08 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,60-1,76 (2H, m).

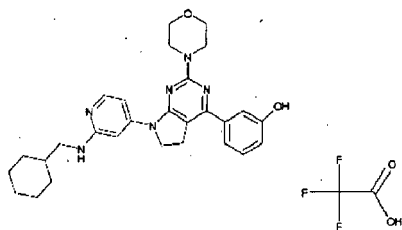
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 528 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 1-H-19

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclohexilmetil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-19)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando C-ciclohexilmetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, sa), 9,64 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,24-7,45 (3H, m), 6,84-6,99 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,66-3,82 (8H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 1,52-1,84 (6H, m), 1,10-1,33 (3H, m), 0,92-1,04 (2H, m).

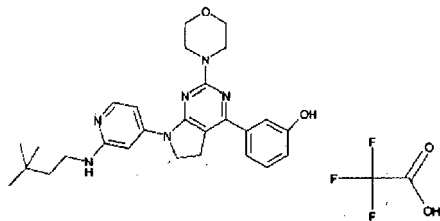
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 1-H-20

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-20)

30



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

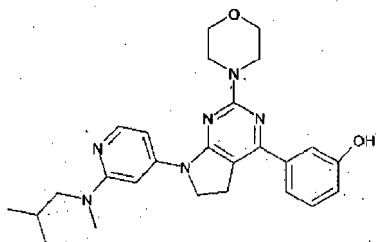
- 35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,51 (1H, sa), 9,64 (1H, sa), 8,09 (1H, sa), 7,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,75-7,86 (1H, m), 7,25-7,48 (3H, m), 6,89 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,64-3,86 (8H, m), 3,22-3,32 (4H, m), 1,47-1,63 (2H, m), 0,96 (9H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40

Ejemplo 1-H-21

3-{7-[2-(Isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-21)



5 Usando isobutilmetilamina en lugar de N-metilisobutilamina en el ejemplo 1-H-03, se obtuvo el compuesto deseado.

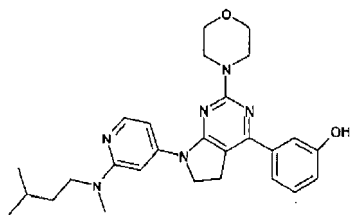
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,96 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,37 (1H, s), 7,23-7,33 (2H, m), 7,13 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=5,9 Hz), 6,83 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,06 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,72 (8H, dd, J=19,5, 5,0 Hz), 3,37 (2H, d, J=7,5 Hz), 3,25 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,00 (3H, s), 1,97-2,11 (1H, m), 0,85 (6H, d, J=6,8 Hz).

10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-22

15 3-(7-{2-[Metil-(3-metil-butil)-amino]-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-22)



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando metil-(3-metil-butil)-amina, se obtuvo el compuesto deseado.

20

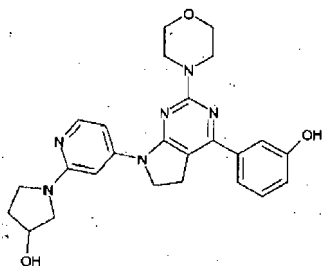
¹H-RMN (400 MHz), DMSO-d₆) δ (ppm): 7,97 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,23-7,34 (2H, m), 7,10 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J=5,7, 1,8 Hz), 6,80-6,86 (1H, m), 4,05 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,72 (8H, dd, J=18,1, 4,9 Hz), 3,51-3,59 (2H, m), 3,25 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,96 (3H, s), 1,48-1,60 (1H, m), 1,36-1,45 (2H, m), 0,91 (6H, d, J=6,6 Hz).

25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 475 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-23

30 1-{4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol (H-23)



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 3-hidroxipirrolidina, se obtuvo el compuesto deseado.

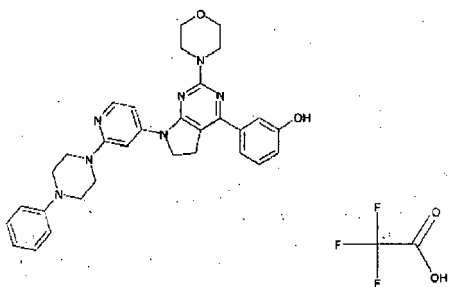
35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,96 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,39 (1H, s), 7,23-7,36 (2H, m), 7,11 (1H, s), 6,82-6,93 (2H, m), 4,98 (1H, sa), 4,39 (1H, sa), 4,06 (2H, t, J=8,1 Hz), 3,66-3,81 (8H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,21-3,31 (4H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 1,85-1,94 (1H, m).

40

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 461 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-24

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-24)



5

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando N-fenilpiperazina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,03 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,80 (1H, sa), 7,21-7,44 (6H, m), 7,02 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 6,84 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 4,15-4,24 (2H, m), 3,71-3,82 (12H, m), 3,30-3,40 (6H, m).

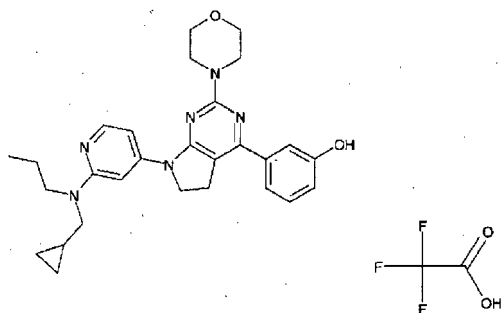
10

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 536 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-H-25

15

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-25)



20

De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando ciclopropilmetilpropilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,66 (1H, sa), 7,92 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,26-7,43 (4H, m), 6,89 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 4,20 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,68-3,84 (8H, m), 3,55 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,46 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 3,28-3,33 (2H, m), 1,55-1,68 (2H, m), 1,07-1,17 (1H, m), 0,91 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,51-0,58 (2H, m), 0,39 (2H, q, $J=4,8$ Hz).

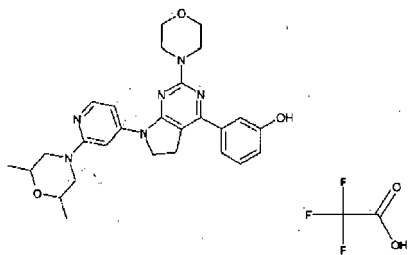
25

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 1-H-26

30

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-26)



35

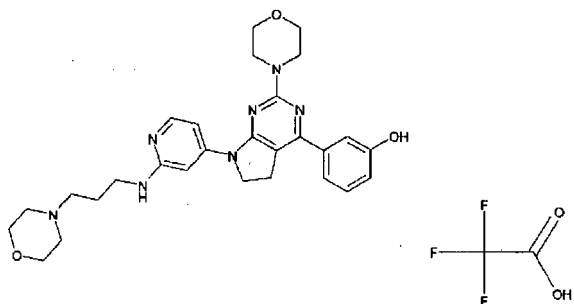
De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 2,6-dimetilmorfolina, se obtuvo el compuesto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67 (1H, sa), 8,02 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,77 (1H, sa), 7,25-7,46 (4H, m), 6,89 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,19 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,98 (2H, d, J=11,9 Hz), 3,68-3,82 (10H, m), 3,27-3,40 (2H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 1,18 (6H, d, J=6,2 Hz).

5 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 489 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-27

10 Sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-27)



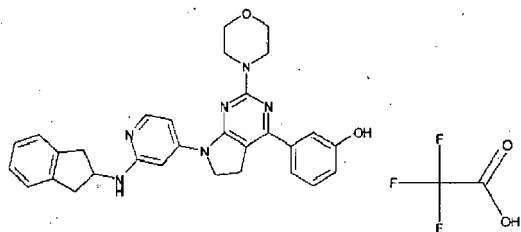
De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 3-morfolin-4-il-propilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,42 (1H, sa), 7,95 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,77 (1H, sa), 7,26-7,47 (3H, m), 6,84-7,09 (2H, m), 4,13 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,99 (1H, sa), 3,70-3,82 (8H, m), 3,46-3,58 (8H, m), 3,29-3,44 (4H, m), 3,10-3,24 (2H, m), 1,92-2,06 (2H, m).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 518 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-28

25 Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(indan-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-28)



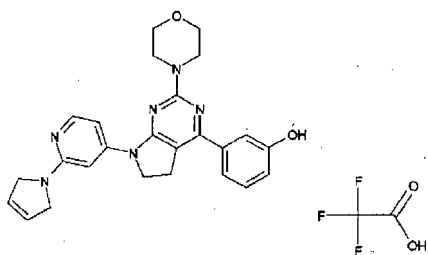
De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando indan-2-ilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,55 (1H, sa), 9,65 (1H, s), 8,49 (1H, sa), 7,90-8,00 (1H, m), 7,15-7,44 (7H, m), 6,89 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,42-4,59 (1H, m), 4,01-4,18 (2H, m), 3,55-3,80 (8H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 2,92 (2H, dd, J=15,9, 5,3 Hz).

35 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 507 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-29

40 Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-29)



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando 2,5-dihidro-1H-pirrol, se obtuvo el compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,65 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,59-7,68 (1H, m), 7,26-7,44 (4H, m), 6,89 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 6,11 (2H, s), 4,33 (4H, s), 4,20 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 3,76 (8H, dd, $J=16,7, 4,9$ Hz), 3,27-3,32 (2H, m).

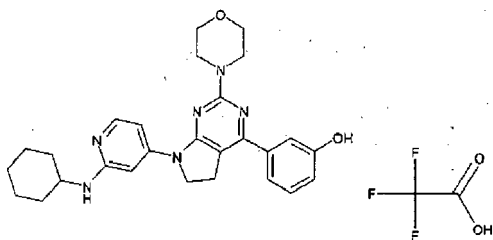
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 1-H-30

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-ciclohexilamino-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-30)

15



De la misma manera que el ejemplo 1-H-03, usando ciclohexilamina, se obtuvo el compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,66 (1H, s), 8,16 (1H, sa), 7,78-7,92 (2H, m), 7,23-7,44 (3H, m), 6,76-6,92 (2H, m), 4,09 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,74 (8H, d, $J=6,8$ Hz), 3,56 (1H, sa), 3,25-3,33 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,09-1,43 (6H, m).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

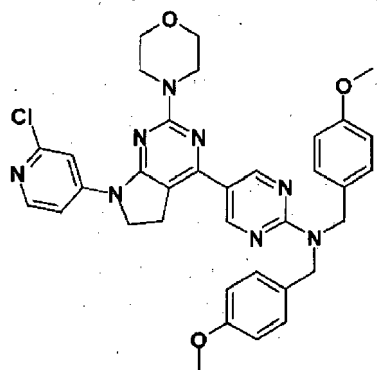
Ejemplo 1-H-31

5-[2-Morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-31)

30

Etapa A

{5-[7-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



35

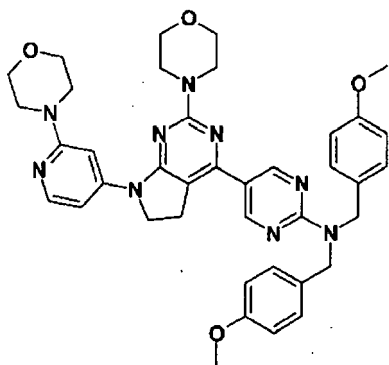
Se suspendió bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (1,65 g) en dimetilformamida (20 ml), seguido por adición de 2-cloro-4-yodopiridina (805 mg), acetato de paladio (35 mg), trifenilfosfina (81 mg) y fosfato de potasio (1,95 g), y se sopló gas argón durante 10 minutos mientras se irradiaba con ondas de ultrasonidos. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido por adición de agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras retirar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), seguido por suspensión del residuo en acetato de etilo/hexano (10 ml/50 ml). Se filtró el precipitado y se lavó con hexano, seguido por secado a presión reducida, para obtener un polvo amarillo (1,75g, 88 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,27 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,82 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,71 (1H, dd, J=5,7, 1,9 Hz), 7,20 (4H, d, J=8,4 Hz), 6,86 (4H, d, J=8,4 Hz), 4,84 (4H, s), 4,08 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,81-3,89 (8H, m), 3,80 (6H, s), 3,36 (2H, t, J=8,4 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 651 [(M+H)⁺].

Etapa B

Bis-(4-metoxi-bencil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina



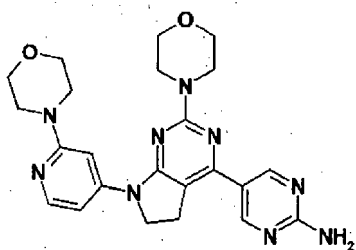
A una disolución de {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (50 mg) obtenida en la etapa A, t-butoxido de sodio (50 mg) y complejo de dibencilidenacetona-paladio (6 mg) suspendidos en tolueno (1,5 ml), se le sopló gas argón durante 5 minutos. Se añadieron morfolina (10 μl) y 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3.3.3]undecano (6,9 mg), seguido por agitación a 110 °C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua (5 ml), seguido por extracción con diclorometano (10 mlx2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=50/1), para obtener un producto amorfo amarillo (46 mg, 85 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,14 (1H, d, J=6,2 Hz), 7,40-7,46 (1H, m), 7,20 (4H, d, J=8,4 Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 6,86 (4H, d, J=8,7 Hz), 4,84 (4H, s), 4,11 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,76-3,89 (18H, m), 3,55-3,62 (4H, m), 3,34 (2H, t, J=8,4 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 702 [(M+H)⁺].

Etapa C

5-[2-Morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina



45

Se agitó bis-(4-metoxi-bencil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina (48 mg) obtenida en la etapa B en TFA (0,5 ml) a 80 °C durante 2,5 horas. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se basificó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio en agua (pH de 8 a 9), seguido por extracción con diclorometano/metanol (10/1, 20 mlx3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=20/1), para obtener un sólido amarillo (16 mg, 51 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, TFA-d) δ (ppm): 9,24 (2H, s), 8,04-8,10 (2H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 4,53-4,58 (2H, m), 4,10-4,26 (12H, m), 3,84-3,95 (4H, m), 3,45-3,51 (2H, m).

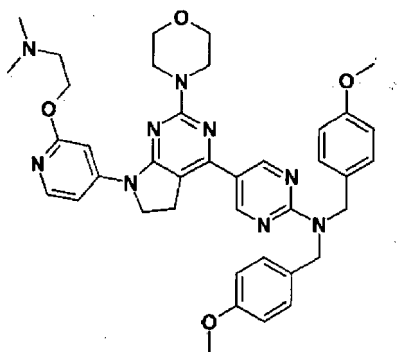
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 462 [(M+H) $^+$].

Ejemplo 1-H-32

5-[7-(2-Dimetilaminoetoxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-32)

Etapa A

(5-[7-[2-(2-Dimetilaminoetoxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



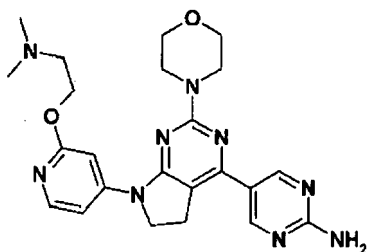
Se añadieron hidruro de sodio (15 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 5 equivalentes) y N,N-dimetilaminoetanol (39 μl , 5 equivalentes) a tolueno (1,3 ml). Tras someter a reflujo durante 5 minutos, se llevó a cabo la agitación a 50 °C durante 15 minutos. Se añadió {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (50 mg) obtenida en la etapa A en el ejemplo 1-H-31, seguido por reflujo durante la noche, y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 30/1 a 10/1), para obtener un sólido incoloro (54 mg, 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,05 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J=6,1, 1,9 Hz), 7,17-7,21 (4H, m), 6,84-6,90 (5H, m), 4,84 (4H, s), 4,56 (2H, bs), 4,03-4,08 (2H, m), 3,80-3,85 (14H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 2,96 (2H, sa), 2,52 (6H, sa).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 705 [(M+H) $^+$].

Etapa B

5-[7-(2-Dimetilaminoetoxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina



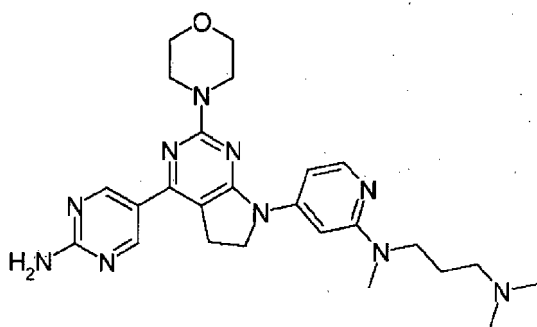
Se llevó a cabo la misma operación que la etapa C en el ejemplo 1-H-31, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de amino (diclorometano/metanol=100/1), para obtener un sólido incoloro (12 mg, 36 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,06 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J=6,1, 1,9 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,43-4,46 (2H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 3,84 (8H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 2,75-2,79 (2H, m), 2,38 (6H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 464 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-H-33

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (H-33)



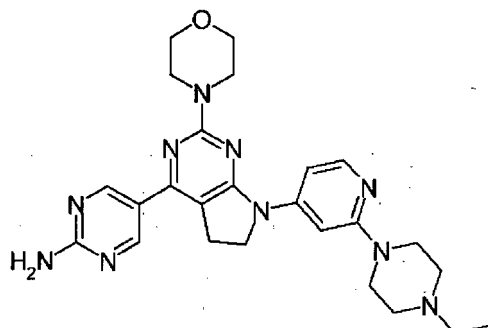
En la etapa B en el ejemplo 1-H-31, usando N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina en lugar de morfolina, se llevó a cabo la misma operación, y posteriormente se llevó a cabo la misma operación que la etapa C en el ejemplo 1-H-31, para obtener el compuesto deseado.

¹H-RMNR(CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,08 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,11 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J=5,7 Hz, 1,9 Hz), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,61 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,31 (2H, m), 2,22 (6H, s), 1,78 (2H, m).

CL-EM (ESI+) m/z 491 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-H-34

5-{7-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-34)



En la etapa B en el ejemplo 1-H-31, usando 4-etil-piperazina en lugar de morfolina, se llevó a cabo la misma operación, y posteriormente se llevó a cabo la misma operación que la etapa C en el ejemplo 1-H-31, para obtener el compuesto deseado.

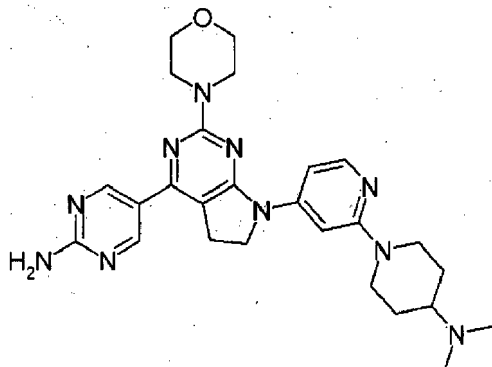
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,13 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,43 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=5,3 Hz), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,63 (4H, m), 3,29 (2H, m), 2,65 (4H, m), 2,64 (2H, m), 1,17 (3H, m).

CL-EM (ESI+) m/z 489 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1-H-35

5

{4'-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amino (H-35)



10

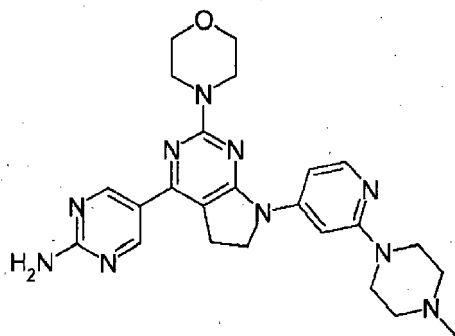
En la etapa B en el ejemplo 1-H-31, usando 4-dimetilamino-piperidina en lugar de morfolina, se llevó a cabo la misma operación, y posteriormente se llevó a cabo la misma operación que la etapa C en el ejemplo 1-H-31, para obtener el compuesto deseado.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,11 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,49 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=5,3 Hz), 5,23 (2H, s), 4,35 (2H, m), 4,09 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,29 (2H, m), 2,86 (2H, m), 2,31 (6H, s), 1,91 (2H, m), 1,53 (2H, m).

CL-EM (ESI+) m/z 503 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 1-H-36

5-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-36)



25

En la etapa B en el ejemplo 1-H-31, usando 1-metilpiperazina en lugar de morfolina, se llevó a cabo la misma operación, y posteriormente se llevó a cabo la misma operación que la etapa C en el ejemplo 1-H-31, para obtener el compuesto deseado.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,13 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,42 (1H, s), 6,93 (1H, m), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,83 (8H, m), 3,67 (4H, m), 3,29 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,65 (4H, m), 2,43 (3H, s).

CL-EM (ESI+) m/z 475 ([M+H]⁺).

35

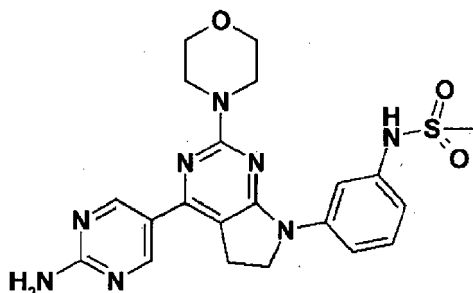
Ejemplo 1-I

Se preparó bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina que va a usarse en el siguiente ejemplo 1-I-01 según el ejemplo 1-J-02 descrito a continuación.

40

Ejemplo 1-I-01

N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-01)



5 Se agitaron bis-(4-metoxibencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (162 mg), acetato de paladio (1,0 mg, 0,015 equivalentes), S-Phos (3,7 mg, 0,03 equivalentes), 3-yodo-nitrobenzeno (82 mg, 1,1 equivalentes) y fosfato de potasio (128 mg, 2 equivalentes) en dimetilformamida (3 ml) a 100 °C durante 1 hora bajo una corriente de aire con argón. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le añadió agua (20 ml) y se filtró el precipitado resultante, seguido por lavado con éter, para obtener bis-(4-metoxibencil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(3-nitro-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina como un polvo amarillo (138 mg, 70 %). Se suspendió el polvo amarillo anterior en etanol/agua (5 ml/5 ml) y se añadió hidrosulfito de sodio (110 mg, 3 equivalentes), seguido por reflujo durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con 20 ml de agua, y posteriormente se filtró el precipitado resultante y se secó, para obtener {5-[7-(3-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metoxi-bencil)-amina como un polvo amarillo (122 mg, 93 %). Se disolvió el polvo amarillo anterior (50 mg) en piridina (1 ml) y se añadió cloruro de mesilo (13 µl, 2 equivalentes), seguido por agitación durante 5 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (10 mlx2), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y posteriormente se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice de amino (diclorometano), para obtener N-[3-(4-[2-bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-metanosulfonamida como un sólido de color amarillo pálido (38 mg, 68 %). Se disolvió el sólido anterior (38 mg) en ácido trifluoroacético (2 ml), seguido por reflujo durante 5 horas en presencia de N-acetilcisteína (20 mg, 2,2 equivalentes). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo resultante con metanol (500 µl) y agua (3 ml), mediante lo cual se filtró el precipitado resultante y se lavó con éter, para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco grisáceo (24 mg, 96 %).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,27 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,09 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=7,7 Hz), 4,05 (2H, t, J=8,6 Hz), 3,75-3,65 (8H, m), 3,28 (2H, t, J=8,6 Hz), 2,92 (3H, s).

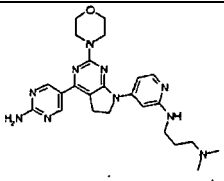
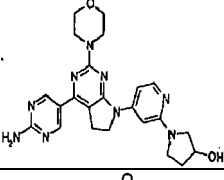
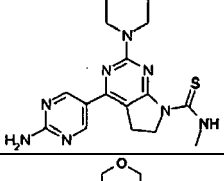
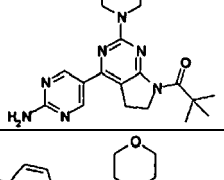
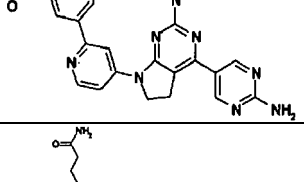
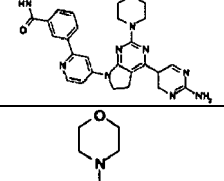
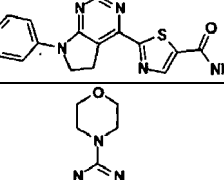
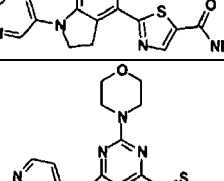
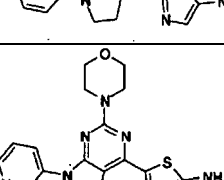
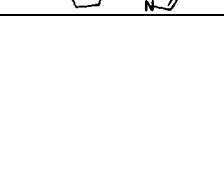
ESI (CL-EM modo positivo) m/z 469 [(M+H)⁺].

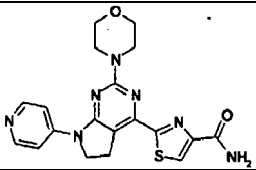
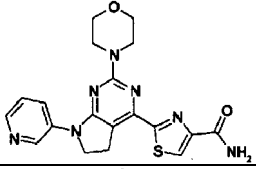
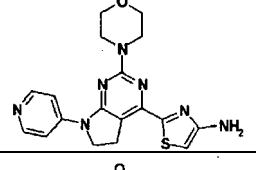
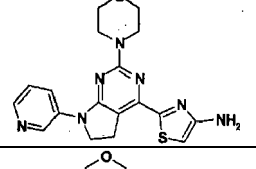
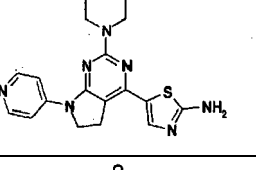
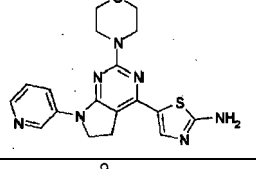
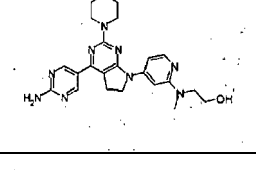
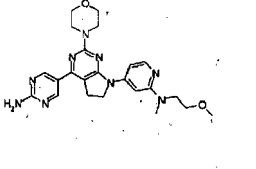
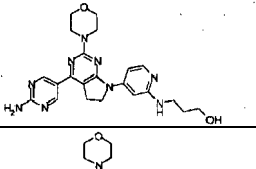
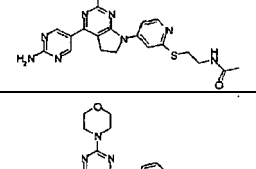
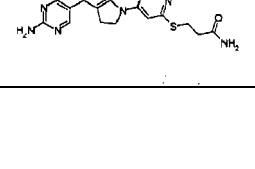
[Ejemplo 2]

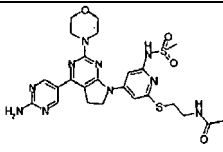
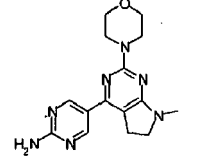
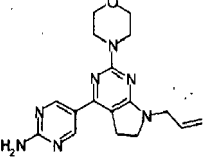
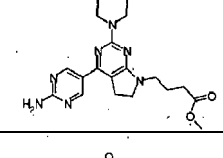
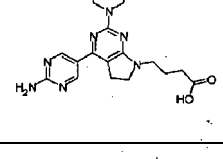
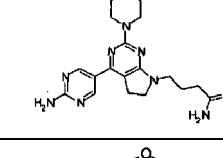
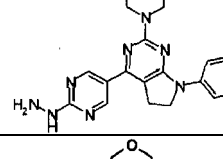
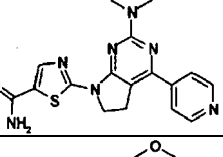
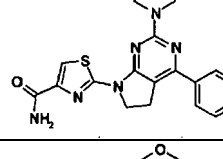
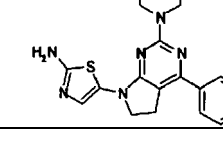
35

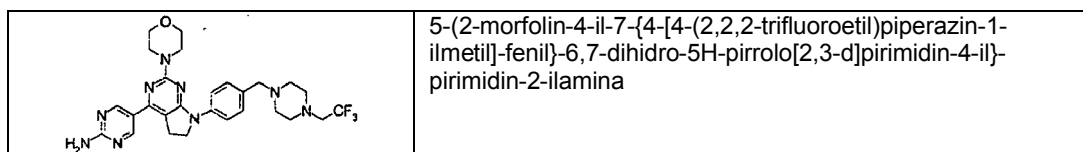
Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de la misma manera que cada ejemplo anterior.

Fórmula estructural	Nombre del compuesto
	1-[4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino]-propan-2-ol
	2-[4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino]-propan-1-ol

	N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N',N'-dimetil-propan-1,3-diamina
	1-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol
	metilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotio
	1-{4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona
	éster metílico del ácido 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-benzoico
	3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N-(3-carbamoilpropil)-benzamida
	amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiazol-5-carboxílico
	amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiazol-5-carboxílico
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiazol-5-ilamina
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiazol-5-ilamina

	amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-ilamina
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-ilamina
	5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina
	5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina
	2-({4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-metil-amino)-etanol
	5-(7-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
	3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-propan-1-ol
	N-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-sulfanil}-etil)-acetamida
	3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-sulfanil}-propionamida

	N-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-6-metanosulfonilamino-piridin-2-ilsulfanil}-etil)-acetamida
	5-(7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
	5-(7-ailil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
	éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-butírico
	ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-butírico
	4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-butiramida
	[5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-hidrazina
	amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-tiazol-5-carboxílico
	amida del ácido 2-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico
	5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-tiazol-2-ilamina



A continuación en el presente documento se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio que va a usarse para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

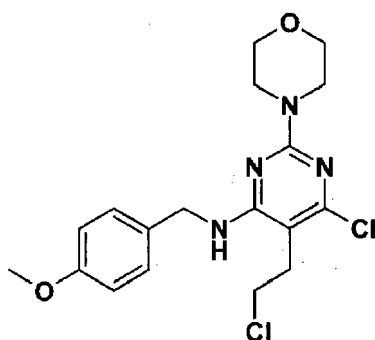
5 Ejemplo 1-J-01

4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (J-01)

Etapa A1

10

{[6-Cloro-5-(2-cloroetil)-2-morfolin-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-metoxibencil)-amina (J-01-A1)



15 Se disolvieron 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (2,9 g) obtenida en la etapa B en el ejemplo 1-B-01, 4-metoxibencilamina (1,91 ml) y diisopropiletilamina (3,40 ml) en acetonitrilo (40 ml), seguido por reflujo durante 10 horas. Además, se añadieron 4-metoxibencilamina (0,64 ml) y diisopropiletilamina (0,85 ml), seguido por reflujo durante 1 hora. Tras concentrarse el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml), que se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y salmuera (200 ml), seguido por secado sobre sulfato de sodio. Se separó por filtración el agente de secado, seguido por concentración, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=de 100/0 a 100/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (2,13g, 55 %).

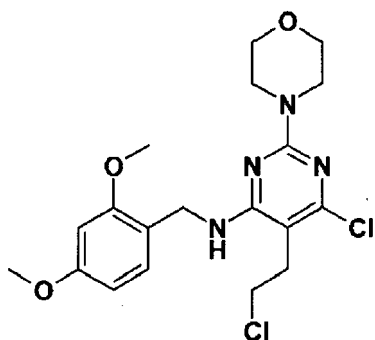
25 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,23 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,87 (2H, d, J=8,7 Hz); 5,16 (1H, t, J=5,4 Hz), 4,55 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,80 (3H, s), 3,68-3,78 (8H, m), 3,62 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,91 (2H, t, J=7,3 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 361 [(M+H)⁺].

Etapa A2

30

{[6-Cloro-5-(2-cloroetil)-2-morfolin-4-il]-pirimidin-4-il}-(2,4-dimetoxibencil)-amina (J-01-A2)



35 De la misma manera que la etapa A1, a partir de 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina y 2,4-dimetoxibencilamina, se obtuvo el compuesto deseado como un sólido amarillo.

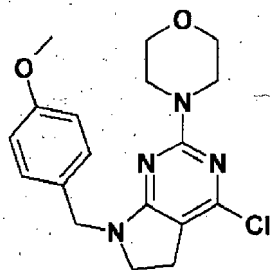
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,16 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,48 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,42 (1H, dd, J=8,2, 2,3 Hz), 5,43 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,52 (2H, d, J=5,6 Hz), 3,86 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,70-3,77 (8H, m), 3,55 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J=7,6 Hz).

5

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 427 [(M+H)⁺].

Etapa B1

10 4-Cloro-7-(4-metoxibencil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (J-01-B1)



15 Se disolvió el compuesto J-01-A1 (2,30 g) preparado como en el caso anterior en acetonitrilo (290 ml) y se añadieron carbonato de cesio (5,65 g) y yoduro de sodio (1,83 g), seguido por reflujo durante 10 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (200 ml x2). Tras lavarse la fase orgánica con salmuera y secarse sobre sulfato de sodio, se separó por filtración el agente de secado, y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener un polvo de color amarillo pálido (2,10 g). Se usó el producto en bruto para la siguiente reacción sin purificación.

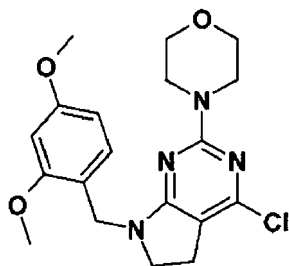
20

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,19 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,86 (2H, d, J=8,5 Hz), 4,48 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,70-3,80 (8H, m), 3,43 (2H, t, J=8,4 Hz), 2,87 (2H, t, J=8,4 Hz).

25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 361 [(M+H)⁺].

Etapa B2

4-Cloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (J-01-B2)



30

De la misma manera que la etapa B1, a partir del compuesto J-01-A2 preparado como en el caso anterior, se obtuvo el compuesto deseado como un polvo de color amarillo pálido. Se usó el producto en bruto para la siguiente reacción sin purificación.

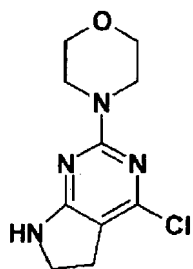
35

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,14 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,46 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,42 (1H, dd, J=7,9, 2,2 Hz), 4,49 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,61-3,81 (8H, m), 3,50 (2H, t, J=8,7 Hz), 2,86 (2H, t, J=8,7 Hz).

40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 391 [(M+H)⁺].

Etapa C

4-Cloro-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (J-01-C)



[Método C-1]

- 5 Se disolvió el compuesto J-01-B1 (1,87 g) preparado como en el caso anterior en ácido trifluoroacético (5,2 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (290 μ l, 1,05 equivalentes), seguido por reflujo durante 3 horas. Se eliminó la cantidad en exceso de disolvente a presión reducida, y se vertió el residuo resultante sobre agua con hielo (aproximadamente 25 ml), seguido por neutralización con hidróxido de sodio 5 M con enfriamiento con hielo. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo/tetrahidrofurano (4/1, 150 ml), y se lavó la fase orgánica con salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener un polvo de color marrón pálido (1,78 g). Se usó el producto en bruto para la siguiente reacción sin purificación.

[Método C-2]

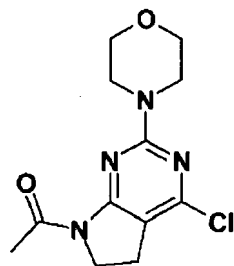
- 15 Se disolvió el compuesto J-01-B2 (2,6 g) preparado como en el caso anterior en ácido trifluoroacético (6,7 ml), seguido por reflujo durante 1 hora. Se eliminó la cantidad en exceso de disolvente a presión reducida, y se vertió el residuo resultante sobre agua con hielo (aproximadamente 70 ml), seguido por neutralización con agua con bicarbonato de sodio saturada con enfriamiento con hielo. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y posteriormente se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, seguido por secado a presión reducida, para obtener un polvo violeta (2,94 g). Se usó el producto en bruto para la siguiente reacción sin purificación.

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,91 (1H, sa), 3,70 (8H, s), 3,64 (2H, t, J=8,4 Hz), 2,99 (2H, t, J=8,4 Hz).

- 25 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 241 [(M+H) $^+$].

Etapa D

- 30 1-(4-Cloro-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (J-01-D)



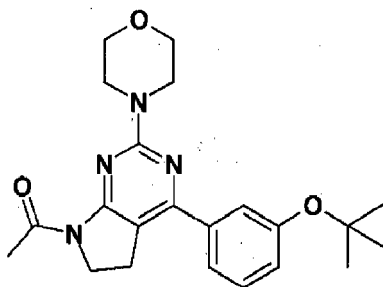
- 35 Se añadieron el compuesto J-01-C (2,94 g) preparado como en el caso anterior, dimetilaminopiridina (28 mg) y piridina (2,48 ml) a acetonitrilo (50 ml), y se añadió cloruro de acetilo (1,67 ml) gota a gota lentamente con enfriamiento con hielo. Se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml), y se separaron por filtración los productos insolubles a través de un lecho de Celite, y se lavó el lecho de Celite con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica del filtrado, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (200 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=de 3/0 a 2/1), para obtener el compuesto deseado (1,67g) como un polvo de color amarillo pálido.

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,04 (2H, t, J=8,5 Hz), 3,66-3,78 (8H, sa), 2,92 (2H, t, J=8,5 Hz), 2,62 (3H, s).

- 45 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 283 [(M+H) $^+$].

Etapa E

1-[4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (J-01-E)



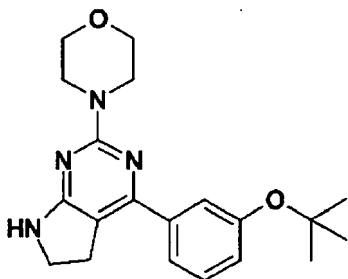
5 Se disolvieron el compuesto J-01-D (2,94 g) preparado como en el caso anterior, acetato de paladio (23 mg), S-Phos (87 mg), fosfato de potasio (6,61 g) y éster pinacólico del ácido 3-t-butoxifenilborónico (3,15 g) en dimetilformamida (20 ml). Entonces, se llevó a cabo una sustitución con argón tres veces con irradiación de ultrasonidos a presión reducida. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 hora, y tras dejar que se enfriara, se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua (100 ml/150 ml), y después se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 mlx2), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio. Tras separar por filtración el agente de secado, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=de 3/0 a 2/1), para obtener un sólido incoloro (3,5 g, 85 %).

15 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,59 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,49 (1H, t, J=1,9 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,06 (1H, dd, J=7,9, 1,9 Hz), 4,05 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,73-3,86 (8H, m), 3,16 (2H, t, J=8,3 Hz), 2,69 (3H, s), 1,37 (9H, s).

20 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 397 [(M+H)⁺].

Etapa E

4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (J-01)



25 Se disolvió el compuesto preparado como en el caso anterior (J-01-E) (3,5 g) en metanol (45 ml) y se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (3,8 ml, 2 equivalentes), seguido por reflujo durante 1 hora. Tras dejarse enfriar la mezcla de reacción, se añadió metanol (50 ml) a la suspensión para disolver los productos insolubles, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 5 M (aproximadamente 4 ml) con enfriamiento con hielo. Se filtró el precipitado, seguido por lavado con agua, y se secó el polvo resultante a presión reducida, para obtener un polvo incoloro (2,87 g, 92 %).

35 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,65 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,34 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,03 (1H, ddd, J=7,9, 2,5, 1,0 Hz), 4,69 (1H, sa), 3,74-3,82 (8H, m), 3,65 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,26 (2H, t, J=8,4 Hz), 1,38 (9H, s).

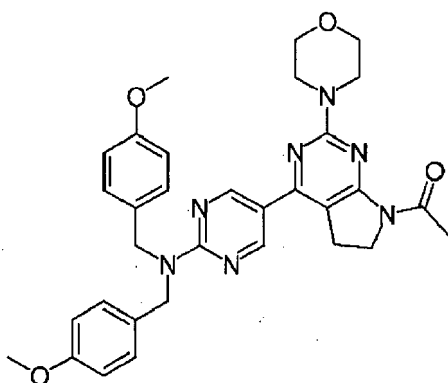
40 ESI (CL-EM modo positivo) m/z 355 [(M+H)⁺].

Ejemplo 1-J-02

Bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (J-02)

Etapa A

45 1-(4-{2-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (J-02-A)



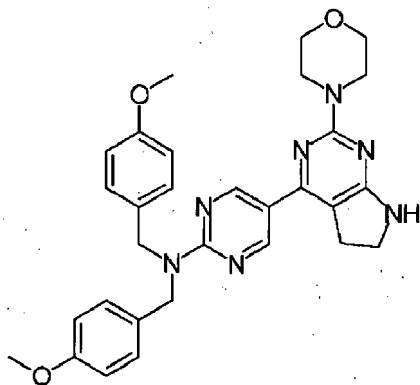
Al compuesto J-01-D (300 mg, 1,06 mmol, 1,0 equivalente) preparado como en el caso anterior, se le añadieron bis-(4-metoxibencil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina (538 mg, 1,17 mmol, 1,1 equivalentes), acetato de paladio (2,4 mg, 0,0106 mmol, al 1 % en moles), S-Phos (8,7 mg, 0,0212 mmol, al 2 % en moles) y fosfato de potasio (450 mg, 2,12 mmol, 2,0 equivalentes), dimetilformamida (5 ml). Se desgasificó la mezcla con irradiación de ultrasonidos. Se agitó esto a 100 °C durante 1,5 horas, seguido por adición de agua, para filtrar el sólido, que se disolvió en diclorometano, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se llevó a cabo concentración a presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol=50/1), para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (560 mg, rendimiento del 91 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,98 (2H, s), 7,19 (4H, d, J=8,8 Hz), 6,85 (4H, d, J=8,8 Hz), 4,84 (4H, s), 4,10 (2H, t, J=8,5 Hz), 3,84-3,76 (8,0H, m), 3,80 (6H, s), 3,18 (2H, t, J=8,5 Hz), 2,69 (3,0H, s).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 582 [(M+H)⁺].

Etapa B

Bis-(4-metoxi-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (J-02)



A una disolución del compuesto J-02-A (335 mg, 0,576 mmol) preparado como en el caso anterior en tetrahidrofurano (12 ml), se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (6 ml), seguido por reflujo durante la noche. A esto se le añadió ácido clorhídrico 1 M para neutralización, y se filtró el sólido resultante, que se lavó con acetonitrilo, para obtener el compuesto deseado como un sólido incoloro (290 mg, rendimiento del 93 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,97 (2H, s), 7,18 (4H, d, J=8,3 Hz), 6,85 (4H, d, J=8,3 Hz), 4,83 (4H, s), 3,79(6H, s), 3,79-3,73 (8H, m), 3,68 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,24 (2H, t, J=8,3 Hz).

ESI (CL-EM modo positivo) m/z 540 [(M+H)⁺].

[Ejemplo de prueba 1]

[Medición de la actividad inhibidora de PI3K]

Se midió la actividad inhibidora de compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) con PI3K(p110α/p85α) humana preparada en un sistema de expresión en baculovirus usando el kit de detección AlphaScreen GST (Perkin Elmer, Inc.). Se mezclaron una concentración predeterminada del compuesto disuelto en

- 5 dimetilsulfóxido (DMSO) y PI3K en una placa de ensayo de 384 pocillos y, tras dejar reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadieron PI(4,5)P2 4 μ M (Echelon Corporation) y ATP 10 μ M (Hepes 5 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2,5 mM) para iniciar la reacción. Tras reaccionar durante 15 minutos a 37 °C, se añadieron GST-GRP1 expresado y purificado a partir de *Escherichia coli*, perlasceptoras anti-GST (Perkin Elmer, Inc.), perlas donadoras de estreptavidina (Perkin Elmer, Inc.) y biotina-PI(3,4,5)P3 (Echelon Corporation) (Tris-HCl 10 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 7,5 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,1 %), y tras dejar reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, se midió la luz a de 520 a 620 nm emitida como resultado de la excitación con luz a 680 nm con el instrumento de medición Envision (Perkin Elmer, Inc.).
- 10 Se calculó la actividad inhibidora de los compuestos asignando un valor de actividad inhibidora del 0 % al valor medido tras la adición de DMSO solo, asignando un valor de actividad inhibidora del 100 % al valor medido en ausencia de ATP, y definiendo la concentración que dio como resultado una actividad inhibidora del 50 % como el valor de Cl₅₀ (μ M).
- 15 El ejemplo de prueba 1 descrito anteriormente puede realizarse según "Analytical Biochemistry, 2003, 313, 234-245; Alexander Gray *et al.*"
- [Ejemplo de prueba 2]
- 20 [Medición de la actividad inhibidora de la proliferación celular]
- Se midió la actividad inhibidora de la proliferación celular para compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I). Se midió la actividad inhibidora de la proliferación de células cancerosas usando el kit Cell Counting Kit-8 (Dojindo). Se sembraron 2000 células de la línea celular de cáncer de colon humano HCT116 adquiridas a partir de la Colección americana de cultivos tipo (Virginia, EE.UU.) en cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos seguido por la adición de una concentración predeterminada de los compuestos y el cultivo en un entorno de CO₂ durante 4 días a 37 °C. En el cuarto día del cultivo, se añadió la disolución del Cell Counting Kit-8 y se midió la absorbancia (longitud de onda de medición: 450 nm, longitud de onda de referencia: 615 nm) según el protocolo proporcionado con el kit. Se calculó el porcentaje de inhibición de la proliferación celular a 2,5 μ M asignando un valor de inhibición del 0 % al valor medido en el caso de no contener un compuesto de prueba, y asignando un valor de inhibición del 100 % al valor medido en el caso de no contener un compuesto de prueba ni células.
- 35 También se midió la actividad inhibidora de la proliferación de células cancerosas para la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H460 y la línea celular de cáncer de próstata humano PC3 adquiridas a partir de la Colección americana de cultivos tipo. Se sembraron 1000 y 3000 células de NCIH460 y PC3, respectivamente, en cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos, seguido por someter a prueba de la misma manera que la línea celular de cáncer de colon humano y calcular el porcentaje de inhibición de la proliferación celular a 2,5 μ M.
- 40 En las siguientes tablas se muestran las actividades inhibidoras de enzimas y las actividades inhibidoras de la proliferación celular. Tal como se muestra en las tablas 11-1, 11-2, 11-3 y 11-4 los compuestos de la presente invención demostraron una actividad inhibidora de enzimas y actividad inhibidora de la proliferación celular satisfactorias.

N.º de compuesto	Actividad inhibidora de enzimas (Cl ₅₀ , μ M)	Actividad inhibidora de la proliferación celular (inhibición en % a 2,5 μ M)		
	PI3K α	Cáncer de colon (HCT116)	Cáncer de próstata (PC3)	Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCI-H460)
(A-09)	0,009	83	96	84
(A-14)	0,08	76	98	95
(A-32)	0,24	81	81	79
(A-44)	0,05	69	79	82
(A-48)	0,02	55	62	67
(B-02)	0,03	87	96	95
(B-03)	0,24	100	95	97
(B-09)	0,26	45	56	67
(B-22)	0,30	71	22	72
(B-32)	0,47	78	29	67
(B-35)	0,87	78	61	71
(B-55)	0,34	79	47	58
(C-55)	0,05	72	87	89
(D-01)	0,04	83	89	92
(D-02)	0,02	81	87	83
(D-03)	0,02	92	88	92

ES 2 657 635 T3

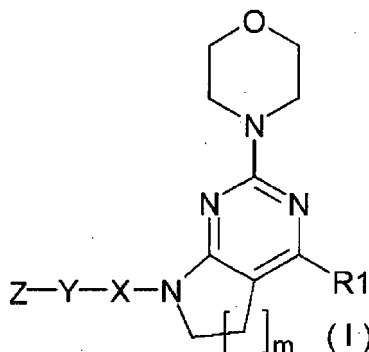
(D-16)	0,23	74	73	76
(D-17)	0,024	96	93	97
(D-18)	0,022	100	93	102
(D-19)	0,060	73	102	97
(D-20)	0,046	83	99	99
(D-21)	0,010	77	100	79
(D-22)	0,042	82	79	83
(D-23)	0,0060	99	89	100
(D-24)	0,034	88	91	94
(D-25)	0,22	61	55	57
(D-26)	0,048	87	82	84

(D-42)	0,014	91	88	94
(D-95)	0,007	93	91	83
(D-101)	0,009	92	89	67
(D-102)	0,007	72	70	94
(D-103)	0,006	74	80	92
(D-104)	0,006	37	34	67
(D-108)	0,007	92	90	95
(D-128)	0,008	81	60	95
(D-137)	0,092	60	71	52
(D-138)	0,11	82	85	86
(D-139)	0,009	90	89	72
(D-172)	0,008	86	86	79
(D-223)	0,007	95	95	92
(D-231)	0,011	33	37	71
(D-237)	0,005	95	97	84
(D-242)	0,010	99	100	55
(D-264)	0,007	63	72	82
(D-265)	0,006	98	96	71
(D-273)	0,010	83	79	67
(D-286)	0,008	94	89	97
(D-290)	0,009	99	99	18
(D-307)	0,009	87	89	58
(D-318)	0,007	96	94	89
(D-325)	0,11	78	73	81
(D-326)	0,24	72	81	83
(D-327)	0,07	78	79	85
(D-328)	0,06	84	84	91
(D-329)	0,26	73	65	81
(D-330)	0,02	25	0	-13
(D-332)	0,21	60	43	54
(D-333)	0,16	99	43	102
(D-334)	0,20	93	90	94

(G-27)	0,33	44	48	18
(G-05)	0,36	38	49	55
(H-12)	0,02	82	76	71
(H-32)	0,18	82	89	86
(H-34)	0,011	81	91	89

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, representado por la siguiente fórmula (I):



5

[en la que,

10

X representa un enlace sencillo, o un grupo de unión seleccionado de -CO-, -SO₂-, -CS- o -CH₂-;

15

Y representa un enlace sencillo o un grupo de unión divalente derivado de un anillo seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno y benzotiofeno (dicho grupo de unión puede no estar sustituido o estar sustituido en de 1 a 6 posiciones con un átomo de halógeno, -alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆);

20

X e Y no son simultáneamente enlaces sencillos;

Z representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del siguiente grupo A:

30

grupo A:

-alquilo C₁₋₆,

25

-etinilo,

-halogeno-alquilo C₁₋₆,

-Cyc,

35

-alquileno C₁₋₆-OR,

-alquileno C₁₋₆-COR,

-alquileno C₁₋₆-COOR,

-alquileno C₁₋₆-CONRR',

-alquileno C₁₋₆-NRR',

40

-alquileno C₁₋₆-Cyc,

-alquileno C₁₋₆-CO-Cyc,

45

-alquileno C₁₋₆-O-alquileno C₁₋₆-Cyc,

-alquileno C₁₋₆-SO₂R,

-alquileno C₁₋₆-SO₂-Cyc,

50

-halógeno,

-CN,

	-SO ₂ R,
	-SO ₂ -NRR',
5	-SO ₂ -NR-Cyc,
	-SO ₂ -NR-alquileno C ₁₋₆ -Cyc,
10	-SO ₂ -Cyc,
	-COR,
	-CO-Cyc,
15	-CO-Cyc-alquileno C ₁₋₆ -Cyc,
	-CO-alquileno C ₁₋₆ -Cyc,
20	-CO-Cyc-Cyc,
	-COOR,
	-CONRR',
25	-CONR-alquileno C ₁₋₆ -OR',
	-CONR-alquileno C ₁₋₆ -CONR'R",
30	-CONR-Cyc,
	-CONR-alquileno C ₁₋₆ -Cyc,
	-OR,
35	-O-alilo,
	-O-halogeno-alquilo C ₁₋₆ ,
40	-O-alquileno C ₁₋₆ -NRR',
	-O-alquileno C ₁₋₆ -CONRR',
	-O-alquileno C ₁₋₆ -NRCOR',
45	-NRR',
	-NH-NH ₂ ,
50	-NRCOR',
	-NRCO-Cyc,
	-NRCO-alquileno C ₁₋₆ -Cyc,
55	-NRCO-alquileno C ₁₋₆ -OR',
	-NR-alquileno C ₁₋₆ -COOR',
60	-NR-alquileno C ₁₋₆ -CONR'R",
	-NR-alquileno C ₁₋₆ -NR'R",
	-NR-alquileno C ₁₋₆ -NR'COR",
65	-NR-alquileno C ₁₋₆ -OR',

-NR-Cyc,

-NR-Cyc-Cyc,

5 -NR-Cyc-CO-Cyc,

-NR-Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-NR-Cyc-NR'-Cyc,

10 -NR-Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-NR-alquileo C₁₋₆-Cyc,

15 -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc,

-NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc,

-NRSO₂R',

20 -S-alquileo C₁₋₆-CO-Cyc,

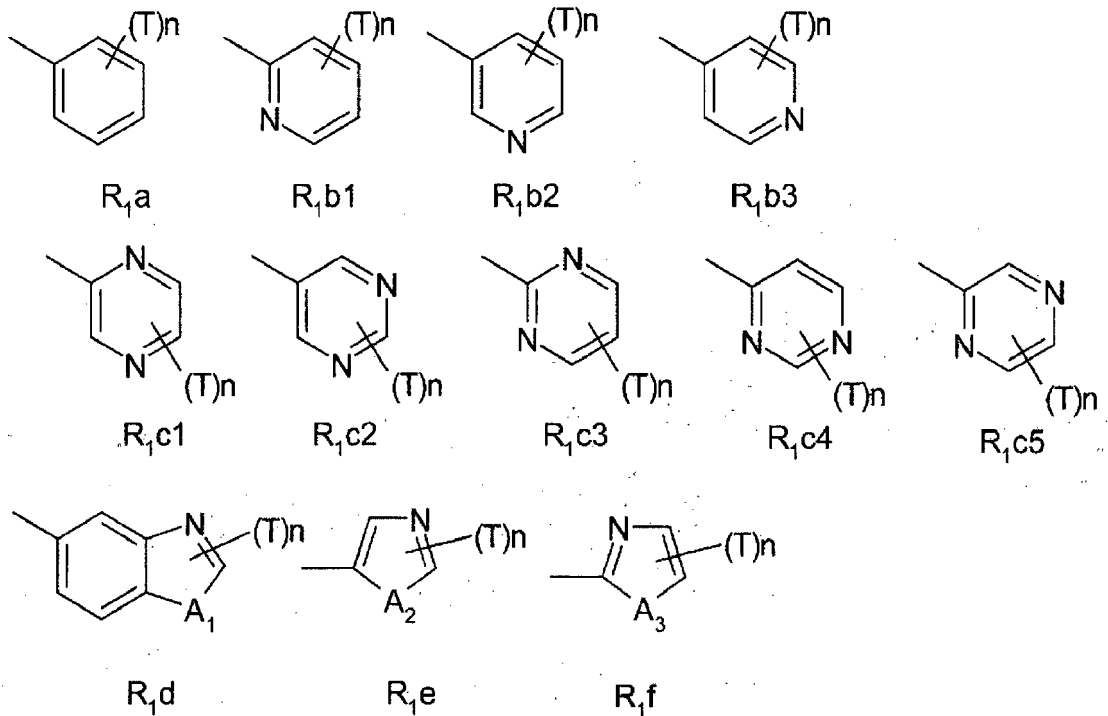
-S-alquileo C₁₋₆-COOR',

25 -S-alquileo C₁₋₆-NRCOR', y

-S-alquileo C₁₋₆-CONRR';

30 m representa un número entero de 1 ó 2;

R¹ representa un sustituyente cíclico seleccionado del siguiente grupo que tiene n sustituyentes T;



35 A₁, A₂ y A₃ se seleccionan respectiva e independientemente de NH, S u O;

40 T representa un sustituyente seleccionado del siguiente grupo B:

grupo B:

	-Cyc,
	-alquilo C ₁₋₆ ,
5	-alquileo C ₁₋₆ -OR,
	-alquileo C ₁₋₆ -NRR',
10	-alquileo C ₁₋₆ -CONRR',
	-alquileo C ₁₋₆ -NRCOR',
	-alquileo C ₁₋₆ -Cyc,
15	-OR,
	-O-halogeno-alquilo C ₁₋₆ ,
20	-O-alquileo C ₁₋₆ -Cyc,
	-O-COOR,
	-O-COR,
25	-O-CONRR',
	-NRR',
30	-NR-alquileo C ₁₋₆ -NR'R",
	-NR-alquileo C ₁₋₆ -OR',
	-halógeno,
35	-CO-Cyc,
	-CO-Cyc-Cyc,
40	-CO-alquileo C ₁₋₆ -Cyc,
	-COOR,
	-COO-alquileo C ₁₋₆ -OR,
45	-COO-alquileo C ₁₋₆ -NRR',
	-COO-alquileo C ₁₋₆ -Cyc,
50	-CONRR',
	-CONR-alquileo C ₁₋₆ -OR',
	-CONR-alquileo C ₁₋₆ -NR'R",
55	-CONR-alquileo C ₁₋₆ -CONR'R",
	-CONR-Cyc,
60	-CONR-alquileo C ₁₋₆ -Cyc,
	-SO ₂ NRR',
	-NRSO ₂ R',
65	-CN, y

-NH-NH₂;

n representa un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 (T pueden ser iguales o diferentes cuando n es de 2 a 5);

5 en el grupo A y el grupo B mencionados anteriormente,

10 R, R' y R'' pueden ser respectiva e independientemente iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un -alquilo C₁₋₆ (dicho -alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con un grupo seleccionado de -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -COOH, -COO(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -NHCO(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂);

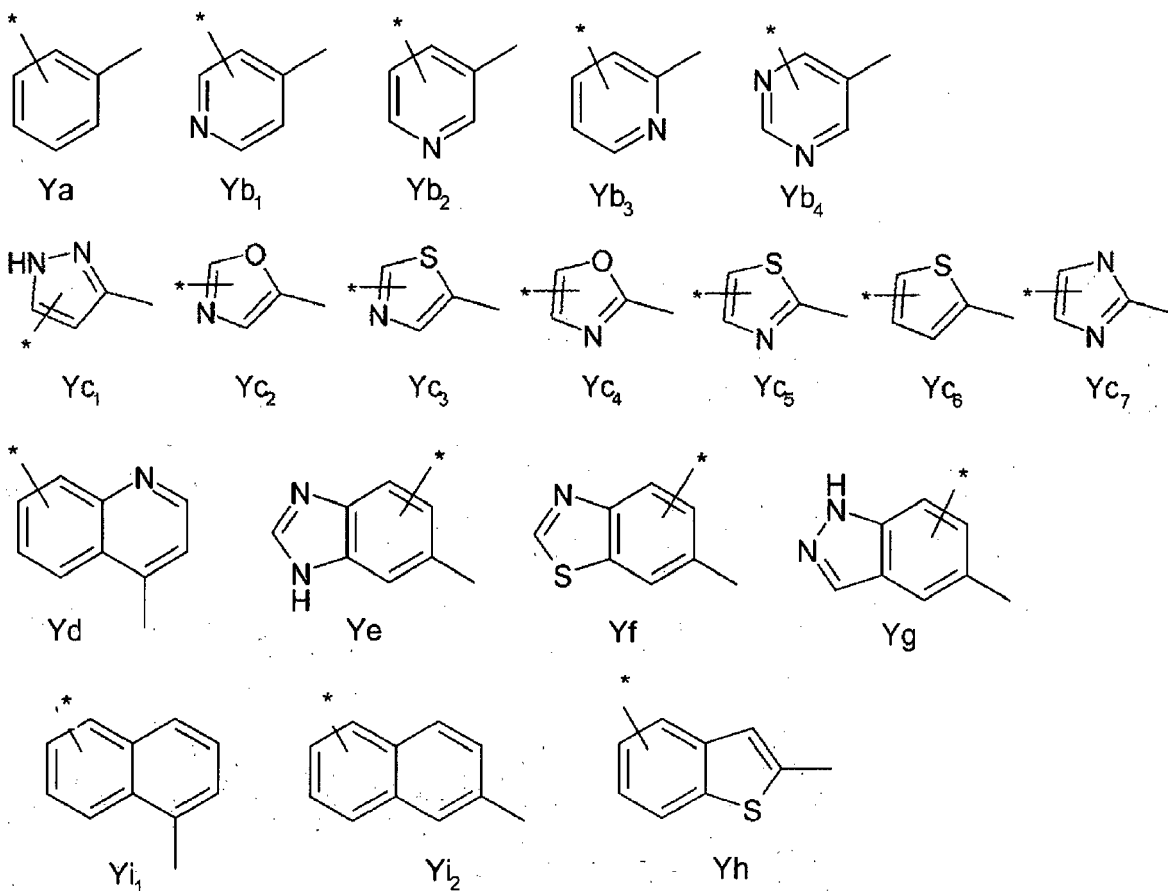
15 Cyc representa un anillo hidrocarbonado o anillo heterocíclico que contiene nitrógeno (dicho anillo hidrocarbonado y anillo heterocíclico que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado de -R (R no es un átomo de hidrógeno en este caso), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -halogeno-alquilo C₁₋₆, átomo de halógeno, -OR, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -NRR' y -SO₂R);

20 dicho alquilenos C₁₋₆ en los grupos A y B puede estar sustituido en de 1 a 3 posiciones con un grupo seleccionado de -alquilo C₁₋₆, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂; y R, R' y R'' en dichos -NRR', -NR'R'' o -CONRR' en el grupo A, grupo B y Cyc pueden formar un anillo hidrocarbonado saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros junto con un N adyacente]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es o bien un enlace sencillo o bien un grupo de unión divalente seleccionado de los siguientes (dicho grupo de unión puede no estar sustituido o estar sustituido en de 1 a 6 posiciones con un átomo de halógeno, -alquilo C₁₋₆ u -O-alquilo C₁₋₆, y un asterisco (*) en el siguiente grupo de grupos de unión representa un enlace con Z),

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



35

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un enlace sencillo, -CO- o -CS-,

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo de unión en Y es un grupo de unión no sustituido o un grupo de unión sustituido en 1 ó 2 posiciones con -fluoro, -metilo o -metoxilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que Y es un enlace sencillo o un grupo de unión según la reivindicación 2 seleccionado de Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ o Yb₄,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0, 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Cyc en el grupo A es un grupo monovalente o divalente derivado de un anillo hidrocarbonado o anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de benceno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, espiro[2,3]hexano, espiro[3,3]heptano, indano, tetrahidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina, pteridina, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano (dicho Cyc puede estar respectivamente sustituido en de 1 a 3 posiciones con -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -O-alquileo C₁₋₆-OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-OH, -fluoruro de alquilo C₁₋₆, -COO(alquilo C₁₋₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₆)₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂(alquilo C₁₋₆) o -CO(alquilo C₁₋₆)),
- 25 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e} o R_{1f}, y A₃ es S u O,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R, R' y R'' en el grupo B de T, que son iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Cyc en el grupo B es un grupo monovalente o divalente derivado de un anillo hidrocarbonado o anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de benceno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, espiro[2,3]hexano, espiro[3,3]heptano, indano, tetrahidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina, pteridina, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, 2,5-dihidropirrol, piperidina, piperazina, morfolina o azepano (dicho Cyc puede no estar sustituido o estar sustituido respectivamente en de 1 a 3 posiciones con -OH, -O(alquilo C₁₋₆), -alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ o -CO(alquilo C₁₋₆)),
- 50 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un grupo de unión seleccionado de -CO- o -CS-, y Z es un grupo seleccionado de los siguientes grupos cuando Y es un enlace sencillo:
- Cyc,
- alquileo C₁₋₆-Cyc,
- alquileo C₁₋₆-CO-Cyc,
- 65 -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-alquileo C₁₋₆-SO₂-Cyc,

-NRCO-Cyc,

5 -NRCO-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-NR-Cyc,

10 -NR-Cyc-Cyc,

-NR-Cyc-CO-Cyc,

-NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-CO-Cyc,

15 -NR-Cyc-CO-alquileo C₁₋₆-Cyc,

-NR-Cyc-NR'-Cyc,

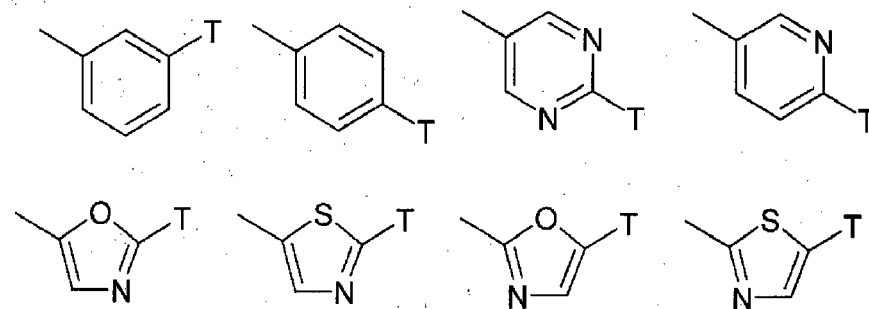
20 -NR-alquileo C₁₋₆-Cyc-NR'-Cyc,

-NR-Cyc-NR'-alquileo C₁₋₆-Cyc, y

-NR-alquileo C₁₋₆-Cyc,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un sustituyente seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es -3-hidroxifenilo o -2-amino-pirimidin-5-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 15. Compuesto, seleccionado de los siguientes compuestos:

4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-01);

4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-02);

45 5-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-03);

4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-04);

50 7-(1H-indazol-5-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-05);

7-(1H-bencimidazol-5-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-06);

4-(3-metoxi-fenil)-7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-07);

55 4-(3-metoxi-fenil)-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-08);

- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-09);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-10);
- 5 5-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-11);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-12);
- 10 3-[7-(1H-indazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-13);
- 3-[7-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-14);
- 15 3-(7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-15);
- 3-[7-(2-metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-16);
- 3-[7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-17);
- 20 3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrilo (A-18);
- 3-[7-(2-metil-quinolin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-19);
- 25 3-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-20);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-21);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-22);
- 30 3-[7-(2,4-dimetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-23);
- 3-[7-(3-dimetilamino-propil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-24);
- 35 3-[7-(4-isopropil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-25);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(3-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-26);
- 40 sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-27);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-28);
- 45 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-29);
- 3-[7-(5-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-30);
- 50 sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-31);
- sal de ácido trifluoroacético de 2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-32);
- 55 sal de ácido trifluoroacético de 2-fluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-33);
- 2-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-34);
- 60 2-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-35);
- 3-[4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ol (A-36);
- 2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-37);
- 65 2-morfolin-4-il-4-piridin-3-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-38);

- N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (A-39);
- 5 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (A-40);
- 3-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-41);
- 10 3-{7-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-42);
- 3-[7-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-43);
- 15 3-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-44);
- 3-(7-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-45);
- 20 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-46);
- 3-[7-(4-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-47);
- 25 sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (A-48);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-tiazol-2-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-49);
- 30 3-[7-(4-metanosulfonil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-50);
- 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonamida (A-51);
- 35 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-benzotiazol-6-il-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-52);
- 3-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonamida (A-53);
- 40 3-(2-morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-54);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-01);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-02);
- 45 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-03);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-04);
- 4-metoxi-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-05);
- 50 2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-06);
- 2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-07);
- 55 4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-08);
- 4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-09);
- 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-10);
- 60 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-11);
- éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (B-12);
- 65 clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

- il)-benzoico (B-13);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonnitrilo (B-14);
- 5 clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonnitrilo (B-15);
- 4-(3-fluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-16);
- 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-17);
- 10 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-18);
- N-[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanosulfonamida (B-19);
- 15 [2,6-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-20);
- 4-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-21);
- 4-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-22);
- 20 [3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-23);
- 4-(2-metoxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-24);
- 25 4-(3-benciloxi-2,6-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-25);
- 2,4-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-26);
- 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-27);
- 30 2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-28);
- 2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-29);
- 35 [4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-30);
- [4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-31);
- 40 clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencilamina (B-32);
- clorhidrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencilamina (B-33);
- 2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonnitrilo (B-34);
- 45 [2-fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-35);
- [3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-36);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-37);
- 50 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-38);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-39);
- 55 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-40);
- 2-morfolin-4-il-4-fenil-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-41);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-42);
- 60 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-43);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-44);
- 65 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ol (B-45);

- 3-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-46);
- 3-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (B-47);
- 5 4-(3-metoxi-fenil)-7-(4-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-48);
- 7-(4-metoxi-bencil)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-49);
- 10 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (B-50);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida (B-51);
- 2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-52);
- 15 2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-53);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-54);
- 20 6-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilamina (B-55);
- 4-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(etilaminocarbonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-01);
- 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-02);
- 25 [4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-03);
- [4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-04);
- 1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]propan-1-ona (C-05);
- 30 1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (C-06);
- 4-(3-t-butoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-07);
- 35 3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-08);
- 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldehído (C-09);
- 3-(7-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-10);
- 40 3-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-11);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-2-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-12);
- 45 éster etílico del ácido [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-acético (C-13);
- 3-(7-bencenosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-14);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(tiofeno-2-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-15);
- 50 3-[7-(3-metoxi-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-16);
- fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-17);
- 55 (2,4-difluorofenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-18);
- p-tolilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-19);
- 60 (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-20);
- 3-[7-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-21);
- 65 3-[7-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-22);

- 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-sulfonil]-benzonitrilo (C-23);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-3-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-24);
- 5 3-[7-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-25);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-26);
- 10 3-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-27);
- 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-28);
- [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-p-tolil-metanona (C-29);
- 15 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-m-tolil-metanona (C-30);
- [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (C-31);
- 20 2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-32);
- 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenil-propan-1-ona (C-33);
- 25 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (C-34);
- 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fenil-etanona (C-35);
- 30 N-{4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-fenil}-acetamida (C-36);
- [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-metanona (C-37);
- (2,4-difluoro-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-38);
- 35 [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-4-il-metanona (C-39);
- [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-o-tolil-metanona (C-40);
- 40 (4-terc-butil-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-41);
- sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-benzonitrilo (C-42);
- 45 sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il-metanona (C-43);
- sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-1-il-metanona (C-44);
- 50 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona (C-45);
- 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-pentan-1-ona (C-46);
- 55 éster metílico del ácido 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (C-47);
- éster metílico del ácido 5-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-oxo-pentanoico (C-48);
- 60 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-heptan-1-ona (C-49);
- sal de ácido trifluoroacético de isopropilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-50);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de fenetil-amida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (C-51);

- 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-naftalen-1-il-etanona (C-52);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiofen-2-il-metanona (C-53);
- sal de ácido trifluoroacético de benzo[b]tiofen-2-il-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-54);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de metilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (C-55);
- sal de ácido trifluoroacético de butilamida del ácido 4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (C-56);
- 15 3-[7-(butano-1-sulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-57);
- 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (D-01);
- 20 5-(7-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-02);
- etilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-03);
- 25 5-(7-etil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-04);
- 5-(7-bencil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-05);
- 30 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ona (D-06);
- terc-butilamida del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridina-2-carboxílico (D-07);
- 35 éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-08);
- sal de sodio del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-09);
- 40 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida (D-10);
- 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona (D-11);
- 45 éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-12);
- isopropilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-13);
- 50 etilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-tiocarboxílico (D-14);
- éster etílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-15);
- 55 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-16);
- 60 [5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-17);
- [4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-18);
- 65 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetilbenzamida (D-19);

- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20);
- 5 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-22);
- 10 [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-23);
- 15 [4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-24);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-25);
- 20 5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-26);
- [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-metanona (D-27);
- 25 fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-28);
- éster etílico del ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-29);
- 30 éster etílico del ácido 3-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-propionico (D-30);
- 35 carbamoilmetil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-31);
- (2-carbamoiletíl)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-32);
- 40 ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-acético (D-33);
- 45 ácido 3-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-propionico (D-34);
- ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-35);
- 5-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-36);
- 50 5-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-37);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butiramida (D-38);
- 55 éster 2-metoxietílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-39);
- éster alílico del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-40);
- 60 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida (D-41);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D-42);
- 65 N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-43);

- N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (D-44);
- 5 N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-45);
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-46);
- 10 (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-47);
- N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48);
- 15 5-{7-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-49);
- 5-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-50);
- 20 5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-51);
éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoico (D-52);
- 25 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-53);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (D-54);
- 30 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-benzamida (D-55);
- 35 éster etílico del ácido 4-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbonil]-amino}-benzoico (D-56);
5-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-57);
- 40 5-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-58);
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-59);
- 45 [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-60);
(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-61);
- 50 5-{7-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-62);
- 55 5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-63);
[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-il-metanona (D-64);
- 60 (4-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-65);
(4-piridin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-66);
- 65 piperidin-4-ilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-

- carboxílico (D-67);
- 5 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-68);
- 5-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69);
- 10 1-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-70);
- 5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-71);
- 15 5-{7-[6-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-72);
- 20 {5'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (D-73);
- N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-74);
- 25 4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (D-75);
- [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-76);
- 30 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-77);
- (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-78);
- 35 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-79);
- 40 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (D-80);
- [3-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-81);
- 45 [4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-82);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-83);
- 50 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-benzamida (D-84);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-morfolin-4-il-metanona (D-85);
- 55 5-{7-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-86);
- 60 5-{7-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-87);
- (1-metilpiperidin-4-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-88);
- 65 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-

- butano-1,4-diona (D-89);
- 5 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona (D-90);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilaminopropil)-benzamida (D-91);
- 10 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-benzamida (D-92);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-benzamida (D-93);
- 15 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzamida (D-94);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona (D-95);
- 20 5-{7-[3-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-96);
- 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-97);
- 25 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida (D-98);
- 30 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida (D-99);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidroxietil)-bencenosulfonamida (D-100);
- 35 [3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-101);
- 40 [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-102);
- [4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-103);
- 45 [4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-104);
- (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-105);
- 50 [3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-106);
- (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-107);
- 55 [4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-108);
- 60 1-(4-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-109);
- 5-[2-morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-110);
- 65 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-

- piperazin-1-il]-metanona (D-111);
- 5 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-112);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-isopropilpiperazin-1-il)-metanona (D-113);
- 10 5-[7-(1-benciloximetil-1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-114);
- 5-[7-(1H-bencimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-115);
- 15 N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (D-116);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-117);
- 20 2-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-118);
- 25 2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-119);
- {2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-120);
- 30 {2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-121);
- {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-122);
- 35 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzamida (D-123);
- 40 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-benzamida (D-124);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-125);
- 45 5-[2-morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-126);
- 2-[4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127);
- 50 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-128);
- 55 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-130);
- 60 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-131);
- 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-132);
- 65 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina

(D-133);

1-[4-(2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-134);

[3-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-135);

5-(7-{3-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-136);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-137);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-138);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-140);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-141);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-142);

1-[4-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-143);

5-(7-{4-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-144);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-145);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-146);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-147);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-148);

5-{7-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-149);

5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-150);

5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-151);

2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-152);

{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-153);

metil-(3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-154);

[4-(4-etilpiperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-

- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-155);
- 5 1-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-bencil}-piperazin-1-il)-etanona (D-156);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-157);
- 10 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-158);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-159);
- 15 metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-160);
- metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-161);
- 20 {4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-162);
- metil-fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-163);
- 25 5-{7-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-164);
- 30 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-165);
- 2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-bencenosulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-166);
- 35 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167);
- 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168);
- 40 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etilpiperazin-1-il)-propan-1-ona (D-169);
- 45 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-170);
- 2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-171);
- 50 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-172);
- 5-[7-(2-fluoro-5-morfolin-4-il-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-173);
- 55 5-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-174);
- 5-{7-[2-fluoro-4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-175);
- 60 5-{7-[2-metil-4-(piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-176);
- 65 metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-177);

- 5- $[7-(3\text{-metil-piridin-2-il})-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-178);
- 5 4- $[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-benzamida (D-179);
- o-tolilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-180);
- 10 (2-isopropilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-181);
- 15 2- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-182);
- 2- $\{4-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-183);
- 20 2- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etilpiperazin-1-il)-etanona (D-184);
- 2- $\{4-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etilpiperazin-1-il)-etanona (D-185);
- 25 2- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-186);
- 2- $\{4-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-187);
- 30 3- $\{4-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-188);
- 3- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-189);
- 35 3- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-190);
- 40 3- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etilpiperazin-1-il)-propan-1-ona (D-191);
- 3- $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-192);
- 45 5- $[7-(4\text{-metil-piridin-3-il})-2\text{-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-193);
- (4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-194);
- 50 $\{3-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il}-2-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-195);
- 5- $\{7-[2\text{-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil}]$ -2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-196);
- 55 4- $[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-197);
- 60 5- $\{7-[2\text{-fluoro-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil}]$ -2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-198);
- $\{4-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199);
- 65 $\{4-[4-(2\text{-amino-pirimidin-5-il})-2\text{-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolol}[2,3\text{-d}]$ pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-1-(4-metil-

- piperazin-1-il)-metanona (D-200);
- 5 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il)-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona (D-201);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-202);
- 10 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-fluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-203);
- 5-[7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-204);
- 15 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-205);
- 20 {4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-206);
- {4-[metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-207);
- 25 [4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-208);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-209);
- 30 o-tollamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-210);
- 35 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-211);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (D-212);
- 40 (2-etilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-213);
- (2-propilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-214);
- 45 (2,6-difluorfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-215);
- fenilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-216);
- 50 (2-clorofenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-217);
- 55 [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-218);
- [2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-219);
- 60 [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-220);
- 65 [4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-221);
- (2-fluorofenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-

- carbotoico (D-222);
- 5 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-223);
- [5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-224);
- 10 (2,6-difluorofenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotoico (D-225);
- metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-226);
- 15 metil-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-227);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona (D-228);
- 20 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-229);
- {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona (D-230);
- 25 [4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotoico (D-231);
- 30 [4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotoico (D-232);
- [3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotoico (D-233);
- 35 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzonitrilo (D-234);
- [3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotoico (D-235);
- 40 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotoico (D-236);
- (2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-237);
- 45 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-238);
- 50 [5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-239);
- (2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-240);
- 55 [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-241);
- [4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-242);
- 60 [2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-243);
- 65 [2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-244);

- [3-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-245);
- 5 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (D-246);
- [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-247);
- 10 5-{7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-248);
- 15 5-{7-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-249);
- 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-250);
- 20 [4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-251);
- [2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-252);
- 25 [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-253);
- [4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-254);
- 30 [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-255);
- 35 [2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-256);
- [2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-257);
- 40 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (D-258);
- 45 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-metil-benzamida (D-259);
- 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-260);
- 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-261);
- 50 bencilmetilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-262);
- metilfenetil-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-263);
- 55 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-il-metilbenzamida (D-264);
- 60 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-265);
- 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-266);
- 65 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-

- metanona (D-267);
- 5 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-piperidin-1-il-metanona (D-268);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico (D-269);
- 10 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-tiazol-2-ilbenzamida (D-270);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-4-ilmetilbenzamida (D-271);
- 15 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-azepan-1-il-metanona (D-272);
- (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-273);
- 20 (2-metilpiridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-274);
- (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-275);
- 25 (4-metilpiridin-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-276);
- 30 N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-isonicotinamida (D-277);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-278);
- 35 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-iletil)-benzamida (D-279);
- (2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-280);
- 40 (5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-281);
- 45 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetilbenzamida (D-282);
- (2,6-dimetilfenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-283);
- 50 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-284);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-285);
- 55 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-286);
- 60 3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-287);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-288);
- 65 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-

- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-289);
- 5 [5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-290);
- [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-291);
- 10 [4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbotioico (D-292);
- 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-293);
- 15 {2-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-294);
- metil-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-295);
- 20 5-(7-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-296);
- 25 metil-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-297);
- metil-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-298);
- 30 (4-dietilamino-2-metil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-299);
- 35 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metoxi-fenil}- morfolin-4-il-metanona (D-300);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-301);
- 40 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-302);
- 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-303);
- 45 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-304);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-305);
- 50 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-306);
- 55 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-307);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-308);
- 60 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-309);
- {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-310);
- 65 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-

- piperazin-1-il)-metanona (D-311);
- 5 (4-metilbifenil-3-il)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-312);
- (2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (D-313);
- 10 5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-314);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-315);
- 15 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-316);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-317);
- 20 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-318);
- 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-319);
- 25 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fluoro-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-320);
- 30 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-321);
- {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-322);
- 35 5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-ilamina (D-323);
- {6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-324);
- 40 5-{7-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-325);
- 45 5-{7-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-326);
- 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-327);
- 50 5-{7-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-328);
- 5-(7-{4-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-329);
- 55 5-(7-{4-[4-(4-fluorobutil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-330);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-[4-[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-ilmetil]-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-332);
- 60 5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)naftalen-2-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-333);
- 65 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-334);

- 5-[7-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-335);
- 5 4-(3-etilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-01);
- 4-(3-metilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-02);
- 10 4-(3-acetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-03);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(2-piridin-2-iletoxi)fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-04);
- 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(3-piridin-3-il-propoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-05);
- 15 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-06);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (E-07);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilamina (E-08);
- 20 N-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencil]acetamida (E-9);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-ilmetilfenol (E-10);
- 25 2-dietilaminometil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenol (E-11);
- 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-piperidin-1-ilmetil-fenol (E-12);
- 30 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (F-01);
- éster metílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-01);
- 35 éster metílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-02);
- ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-03);
- ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-04);
- 40 N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-05);
- 45 N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-06);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-07);
- 50 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-08);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-09);
- 55 N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-10);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-11);
- 60 N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-12);
- 65 N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-13);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-

- 14);
- N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-15);
- 5 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-16);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-17);
- 10 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-18);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-19);
- 15 N-bencil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-20);
- N-(2-metoxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-21);
- N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-22);
- 20 N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-23);
- N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-24);
- 25 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-25);
- N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-26);
- 30 éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-27);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-28);
- 35 clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-29);
- N-(2-dimetilamino-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-30);
- 40 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-31);
- éster metílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-32);
- 45 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-33);
- N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-34);
- 50 N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-35);
- 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-36);
- 55 éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzoico (G-37);
- 60 sal de ácido trifluoroacético de N,N-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-38);
- sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-39);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-40);

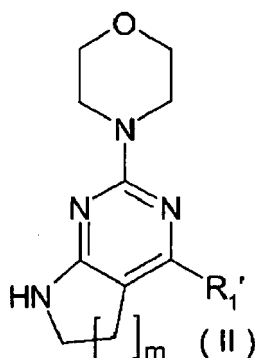
- sal de ácido trifluoroacético de N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-41);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-42);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-43);
- 10 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-44);
- N-(2-metoxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-45);
- 15 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (G-46);
- N-(3-hidroxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-47);
- 20 N-(1-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-48);
- N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-49);
- 25 (4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-50);
- (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-51);
- 30 N-(3,3-dimetil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-52);
- 35 N-ciclopropilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propilbenzamida (G-53);
- N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-54);
- 40 N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-55);
- 45 N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-56);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-57);
- N-ciclohexilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-58);
- 50 N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-59);
- 55 sal de ácido trifluoroacético de N-isopropil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-60);
- sal de ácido trifluoroacético de N-isobutil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-61);
- 60 N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-62);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-63);
- N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-64);

- azetidín-1-il-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-65);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de (4-etil-piperazín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-66);
- N,N-dietil-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-67);
- 10 sal de ácido trifluoroacético de ((R)-2-hidroxi-metil-pirrolidín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-68);
- [3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-(4-pirrolidín-1-il-piperidín-1-il)-metanona (G-69);
- 15 sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-piperidín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-70);
- N-ciclopentil-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G- 71);
- 20 (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-72);
- [3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-(4-fenil-piperazín-1-il)-metanona (G-73);
- 25 N-ciclohexil-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G- 74);
- (2,6-dimetil-morfolín-4-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-75);
- 30 sal de ácido trifluoroacético de N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-76);
- 35 sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetil-amino-etil)-N-etil-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-77);
- azetidín-1-il-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-78);
- 40 N-(3-hidroxi-propil)-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-79);
- N-ciclopentil-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G- 80);
- 45 sal de ácido trifluoroacético de (3-hidroxi-pirrolidín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-81);
- N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-82);
- 50 (4-metil-piperazín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-83);
- sal de ácido trifluoroacético de (4-hidroxi-piperidín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-84);
- 55 N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-85);
- 3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-N-piridin-4-il-metil-benzamida (G-86);
- 60 (4-etil-piperazín-1-il)-[3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-fenil]-metanona (G-87);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dietil-amino-etil)-3-(2-morfolín-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidín-4-il)-benzamida (G-88);

- sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-89);
- 5 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-90);
- 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-91);
- 10 N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-92);
- N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-93);
- 15 (3-hidroxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-94);
- sal de ácido trifluoroacético de 7-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(3-metoxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (H-01);
- 20 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-02);
- 25 3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-03);
- 3-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-04);
- 30 4'-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (H-05);
- 4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (H-06);
- 35 1-(4-{4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (H-07);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-08);
- 40 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-09);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-10);
- 45 4'-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ol (H-11);
- 50 3-{7-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-12);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-13);
- 55 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-14);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-15);
- 60 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-16);
- 65 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-17);

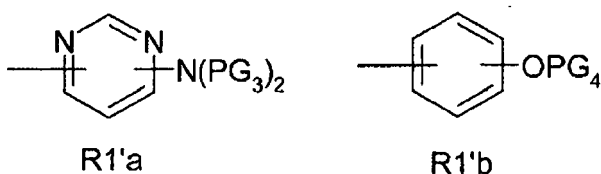
- sal de ácido trifluoroacético de 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-18);
- 5 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclohexilmetil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-19);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-20);
- 10 3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-21);
- 3-(7-{2-[metil-(3-metil-butil)-amino]-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-22);
- 15 1-{4-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol (H-23);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-24);
- 20 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-25);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-26);
- 25 sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-27);
- sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(indan-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-28);
- 30 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-29);
- 35 sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-ciclohexilamino-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-30);
- 5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-31);
- 40 5-[7-(2-dimetilaminoetoxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-32);
- 45 N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N',N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (H-33);
- 5-[7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-34);
- 50 {4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (H-35);
- 5-[7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-36);
- 55 N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida (I-01);
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Compuesto representado por la siguiente fórmula general (II):



(en la que, m es tal como se define en la fórmula (I) de la reivindicación 1, R^{1'} representa un grupo que tiene el mismo significado que R¹ de la fórmula (I) de la reivindicación 1, o R^{1'} es el siguiente grupo:

5



[en el que, PG₃ representa un grupo protector de amina seleccionado de metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, metilo, alilo, bencilo, 2-metoxibencilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo; y

10

PG₄ representa un grupo protector de grupo hidroxilo seleccionado de metilo, t-butilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metoxietoximetilo, benciloximetilo, tetrahidropiranilo (THP), tetrahydrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, formilo, acetilo, pivaloílo, benzoílo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o viniloxicarbonilo].

15

17. Composición farmacéutica que comprende como principio activo de la misma el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17 para su uso como inhibidor de PI3K.

19. Agente preventivo o agente terapéutico de una enfermedad proliferativa que comprende como principio activo del mismo el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

20. Agente preventivo o agente terapéutico según la reivindicación 19, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

30

21. Agente preventivo o agente terapéutico según la reivindicación 20, en el que el cáncer es cáncer de colon, cáncer de próstata o cáncer de pulmón de células no pequeñas.