

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PET
PATENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-59487

TITULO: DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Junio 17 de 2005

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-07-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) JOEL THOMAS ARCARI; (2) JINSHAN CHEN; (3) SUSAN
LAGRECA; (4) MATTHEW ARNOLD MARX; (5) MATTHEW DAVID WESSEL

Dirección: (1,2,3,4 Y 5) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340
E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1,3,4 Y 5) Estadounidense (2) República
Popular de China

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/005841

Fecha Diciembre 8, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/056830

Fecha Julio 8, 2004

4

Título (54) DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA.

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04; A61K 31/505; A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 19, 2002

(31) Número de Solicitud

60/434,568

5

Comprobante de pago No. 41,738

Fecha Junio 15, 2005

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-048.657 (adjunto copia simple)

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

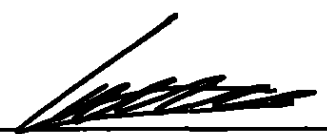
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA
JUN 15 2005
01: 50T-2005 375 50T 400 400
Deposito: 2005 2005 2005 2005

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44,738
FECHA : JUNIO 15 DE 2005

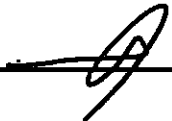
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36227742	15/06/2005	3,987,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : 6 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa al país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

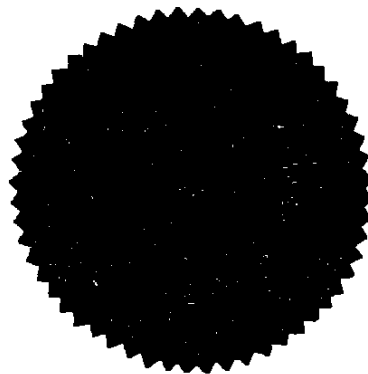
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualesquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede ✓

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

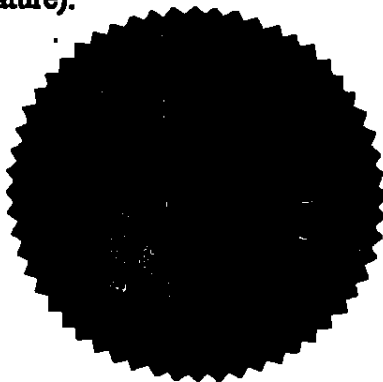
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Eschsch In Surrey

This 14 Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/A Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/num No **G210435**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056830 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 35/00

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., c/o Jackie Lawrence, Eastern Point Road MS8260-1615, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/005841

(22) International Filing Date: 8 December 2003 (08.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/434,568 19 December 2002 (19.12.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARCARI, Joel, Thomas [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). CHEN, Jianshan [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, Groton, CT 06340 (US). LAGRECA, Susan [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MARX, Matthew, Arnold [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). WESSEL, Matthew, David [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

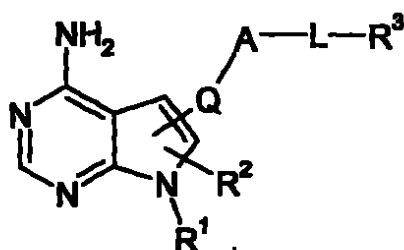
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrates thereof, wherein Q, A, L, R¹, R² and R³ are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds of formula I and to methods of treating hyperproliferative disorders in a mammal by administering the compounds of formula I.

WO 2004/056830 A1

PYRROLOPYRIMIDINE DERIVATIVES

Background of the Invention

This invention relates to novel pyrrolopyrimidine derivatives that are useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancers, in mammals. This invention also relates to a method of using such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

Compounds that are useful in the treatment of hyperproliferative diseases are referred to the following patent applications: PCT international patent application number PCT/IB97/00875 (filed June 11, 1997), United States provisional patent application number 60/041846 (filed April 9, 1997), United States provisional patent application number 60/031862 (filed November 27, 1996), United States provisional patent application number 60/028881 (filed October 17, 1996), PCT international patent application number PCT/IB97/00584 (filed May 22, 1997), United States patent application number 08/653,786 (filed May 28, 1996), PCT international patent application publication number WO 98/40142 (published December 19, 1996), PCT international patent application publication number WO 97/13771 (published April 17, 1997), PCT international patent application publication number WO 95/23141 (published August 31, 1995) and United States patent application having attorney reference number PC9882B (filed February 10, 2000). Each of the foregoing United States and PCT international patent applications is incorporated herein by reference in its entirety.

It is known that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene (i.e. a gene that upon activation leads to the formation of malignant tumor cells). Many oncogenes encode proteins which are aberrant tyrosine kinases capable of causing cell transformation. Alternatively, the overexpression of a normal proto-oncogenic tyrosine kinase may also result in proliferative disorders, sometimes resulting in a malignant phenotype.

Receptor tyrosine kinases are large enzymes that span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor, a transmembrane domain, and an intracellular portion that functions as a kinase to phosphorylate specific tyrosine residue in proteins and hence to influence cell proliferation. The foregoing tyrosine kinases may be classified as growth factor receptor (e.g. TIE-2, TrkA, EGFR, PDGFR, FGFR and erbB2) or non-receptor (e.g. c-src and bcr-abl) kinases. It is known that such kinases are often aberrantly expressed in common human cancers such as breast cancer, gastrointestinal cancer such as colon, rectal or stomach cancer, leukemia, and ovarian, bronchial or pancreatic cancer. Aberrant erbB2 activity has been implicated in breast, ovarian, non-small cell lung, pancreatic, gastric and colon cancers. It has also been shown that epidermal growth factor receptor (EGFR) is mutated or overexpressed in many human cancers such as brain, lung, squamous cell, bladder, gastric, breast, head and neck, oesophageal, gynecological and

thyroid cancers. Thus, it is believed that inhibitors of receptor tyrosine kinases, such as the compounds of the present invention, are useful as selective inhibitors of the growth of mammalian cancer cells.

5 Tie-2 (TEK) is a member of a recently discovered family of endothelial cell specific receptor tyrosine kinases which is involved in critical angiogenic processes, such as vessel branching, sprouting, remodeling, maturation and stability. Tie-2 is the first mammalian receptor tyrosine kinase for which both agonist ligand(s) (e.g., Angiopoietin1 ("Ang1"), which stimulates receptor autophosphorylation and signal transduction), and antagonist ligand(s) (e.g., Angiopoietin2 ("Ang2")), have been identified. Knock-out and transgenic manipulation of the expression of Tie-2 and its ligands indicates tight spatial and temporal control of Tie-2 signaling is essential for the proper development of new vasculature. The current model suggests that stimulation of Tie-2 kinase by the Ang1 ligand is directly involved in the branching, sprouting and outgrowth of new vessels, and recruitment and interaction of periendothelial support cells important in maintaining vessel integrity and inducing quiescence. The absence of Ang1 stimulation of Tie-2 or the inhibition of Tie-2 autophosphorylation by Ang2, which is produced at high levels at sites of vascular regression, may cause a loss in vascular structure and matrix contacts resulting in endothelial cell death, especially in the absence of growth/survival stimuli.

20 The situation is however more complex, since at least two additional Tie-2 ligands (Ang3 and Ang4) have recently been reported, and the capacity for heterooligomerization of the various agonistic and antagonistic angiopoietins, thereby modifying their activity, has been demonstrated. Targeting Tie-2 ligand-receptor interactions as an antiangiogenic therapeutic approach is thus less favored and a kinase inhibitory strategy preferred.

25 The soluble extracellular domain of Tie-2 ("ExTek") can act to disrupt the establishment of tumor vasculature in a breast tumor xenograft and lung metastasis models and in tumor-cell mediated ocular neovascularization. By adenoviral infection, the in vivo production of mg/ml levels ExTek in rodents may be achieved for 7-10 days with no adverse side effects. These results suggest that disruption of Tie-2 signaling pathways in normal healthy animals may be well tolerated. These Tie-2 inhibitory responses to ExTek may be a consequence sequestration of ligand(s) and/or generation of a nonproductive heterodimer with full-length Tie-2.

30 Recently, significant upregulation of Tie-2 expression has been found within the vascular synovial pannus of arthritic joints of humans, consistent with a role in the inappropriate neovascularization. This finding suggests that Tie-2 plays a role in the progression of rheumatoid arthritis. Point mutations producing constitutively activated forms of Tie-2 have been identified in association with human venous malformation disorders. Tie-2 inhibitors are, therefore, useful in treating such disorders, and in other situations of inappropriate neovascularization. The identification of effective small compounds which specifically inhibit signal transduction and cellular proliferation by modulating the activity of receptor and non-receptor tyrosine and serine/threonine kinases to regulate and modulate abnormal or inappropriate cell proliferation,

-3-

differentiation, or metabolism is therefore desirable. Agents, such as the compounds of the present invention, that are capable of binding to or modulating the Tie-2 receptor may be used to treat disorders related to vasculogenesis or angiogenesis such as diabetes, diabetic retinopathy, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer.

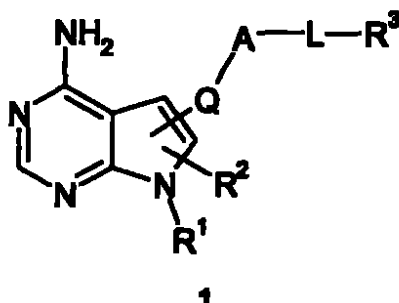
It is known that growth factors such as the neurotrophin family activate receptor tyrosine kinases such as trks. The neurotrophin family of growth factors includes nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5). These basic proteins are approximately 120 amino acids in length, share approximately 50% sequence homology, and are highly conserved among mammalian species (Isaacs et al., FEBS Lett. 285:280-84, 1991). NGF was the first growth factor discovered and remains the best characterized neurotrophin. NGF is required for normal development of sensory and sympathetic neurons and for normal function of these cells in adult life (Levi-Montalcini, Annu.Rev.Neurosci. 5:341-362, 1982; Yankner et al., Annu. Rev. Biochem 51:845-868, 1982).

Neurotrophin binding and activation of a set of high affinity receptors (trks) is necessary and sufficient to mediate most of the biological effects of the neurotrophins. The trks are transmembrane proteins that contain an extracellular ligand binding domain, a transmembrane sequence, and a cytoplasmic tyrosine kinase domain. The trks comprise a family of structurally related proteins with preferential binding specificities for the individual neurotrophins. TrkA, which is sometimes referred to as trk, is a high-affinity receptor for NGF, but it can also mediate biological responses to NT-3 under particular conditions (Kaplan et al. Science 252:554-558, 1991; Klein et al., Cell 65, 189-197, 1991; Cordon-Cardo et al., Cell 66:173-183, 1991). TrkB binds and mediates functions of BDNF, NT-3, and NT4/5 (Klein et al. Cell 66:395-403, 1991; Squinto et al., Cell 65:885-893, 1991; Klein et al. Neuron 8:947-956, 1992). TrkC is relatively specific for NT-3 (Lamballe et al., Cell 66:967-979, 1991).

The Trk family of receptor tyrosine kinases is frequently expressed in lung, breast, pancreatic and prostate cancers. See, Endocrinol. 141: 118, 2000; Cancer Res., 59: 2395, 1999; Clin. Cancer Res. 5: 2205, 1999; and Oncogene 19: 3032, 2000. The tyrosine kinase activity of Trk is believed to promote the unregulated activation of cell proliferation machinery. Recent pre-clinical data suggests that Trk inhibitors suppress the growth of breast, pancreatic and prostate tumor xenografts. Furthermore, it is believed that Trk inhibition may be tolerated in cancer patients. It is also believed by those in the art that inhibitors of either TrkA or TrkB kinases have utility against some of the most common cancers, such as brain, melanoma, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, oesophageal, prostate, colorectal, lung, renal, kidney, ovarian, gynecological, and thyroid cancer. It is further believed that additional therapeutic uses of Trk inhibitors include pain, neuropathy and obesity.

Summary Of The Invention

The present invention relates to compounds of the formula 1



5 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate or hydrate thereof, wherein:

Q is selected from the group consisting of CO, CR¹¹R¹², NR¹¹ and S(O)_n, wherein n is an integer from 0 to 2;

A is a bond, C₂-C₁₀ aryl, 5 to 13 membered heteroaromatic ring, C₂-C₈ alkyl, and 3 to 8 membered heteroalkyl ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1
10 to 5 R⁵ groups;

L is -(CH₂)_p wherein p is an integer from 0 to 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -CH₂O-; -CH₂S-; -CH₂N(R)-; -C(NR)-; -CH₂N(C(O)R)-; -CH₂N(C(O)OR)-; -CH₂N(SO₂R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO₂R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; 15 -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR^x)O-; -N(R)P(OR^x)-; 20 -N(R)P(O)(OR^x)O-; -N(R)P(O)(OR^x)-; -N(C(O)R)P(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -N(C(O)R)P(O)(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -CH(R)S(O)-; -CH(R)S(O)₂-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)O-; -CH(R)S-; -CH(R)N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)C(=NOR)-; -CH(R)C(O)-; -CH(R)CH(OR)-; -CH(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂-; 25 -CH(R)OC(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)O-; -CH(R)S(O)N(R)-; -CH(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-; -CH(R)N(R)S(O)N(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-; -CH(R)OS(O)N(R)-; -CH(R)OS(O)₂N(R)-; -CH(R)N(R)S(O)O-; -CH(R)N(R)S(O)₂O-; -CH(R)N(R)S(O)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-; -CH(R)SON(C(O)R)-; -CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-; -CH(R)N(R)SON(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)O-; 30 -CH(R)N(R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(OR^x)-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)-; -CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^x)O- or -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)-, wherein each R and R^x is independently selected from H, C₁-C₈

-5-

acyl, C₁-C₈ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, wherein each of the foregoing R and R^x groups are independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₈ alkyl and C₁-C₈ alkoxy;

R¹ is H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, substituted bicycloalkyl, 5 to 8 membered cycloalkenyl, 8 to 10 membered aromatic group, 5 to 13 membered heteroaromatic group, 3 to 8 membered heterocycloalkyl group, and heterobicycloalkyl group, and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R¹⁰ groups;

R² is H, halo, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, 6 to 10 membered aromatic group, 5 to 13 membered heteroaromatic group, 3 to 8 membered heterocycloalkyl, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, and -(CH₂)₀₋₃C(O)NR⁶R⁷, and each of the foregoing R² groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups;

R³ is H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₃C₆-C₁₀ aromatic group, -(CH₂)₀₋₃(5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R³ groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups;

each R⁵ is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂R⁷, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₄NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₄OR⁶, -(CH₂)₀₋₃OR⁶, -S(O)(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₄(5 to 10 membered heterocyclic), -C(O)(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₄NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃NR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₄NR⁶C(O)R⁶, -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₄O(CH₂)₄OR⁶, -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₄S(O)(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₄R⁶, -SO₂(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the -(CH₂)_q- and -(CH₂)_t- moieties of the foregoing R⁵ groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R⁵ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₄OR⁶, and -(CH₂)₀₋₃OR⁶, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6;

each R⁶ and R⁷ is independently selected from H, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₄OR⁶, and -(CH₂)₀₋₃OR⁶, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R⁶ and R⁷ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁶R¹⁰, -NR⁶R¹⁰, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₄OR⁶, and -(CH₂)₀₋₃OR⁶, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is

an integer from 2 to 6, with the proviso that where R^6 and R^7 are both attached to the same nitrogen, then R^6 and R^7 are not both bonded to the nitrogen directly through an oxygen;

each R^8 is independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and $-(CH_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 6;

5 each R^9 and R^{10} is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl; and

R^{11} and R^{12} are independently selected from the group consisting of H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy or R^{11} and R^{12} taken together form a 3 to 7 membered alkyl or heteroalkyl ring.

Specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein Q is selected from the group consisting of CO, $CR^{11}R^{12}$ and NR^{11} .

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein Q is selected from the group consisting of CO and $CR^{11}R^{12}$.

One preferred embodiment of the compounds of formula 1, include those wherein Q is CO.

15 One preferred embodiment of the compounds of formula 1, include those wherein Q is $CR^{11}R^{12}$.

One preferred embodiment of the compounds of formula 1, include those wherein Q is NR^{11} .

One preferred embodiment of the compounds of formula 1, include those wherein Q is $S(O)_n$.

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein A is C_6-C_{10} aryl, 5 to 13 membered heteroaromatic ring, C_3-C_6 alkyl, and 3 to 8 membered heteroalkyl ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

25 Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein A is C_6-C_{10} aryl or 5 to 13 membered heteroaromatic ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

In one preferred embodiment of the present invention the compounds of formula 1 include those wherein A is C_6-C_{10} aryl, wherein said aryl ring is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

In another preferred embodiment of the present invention the compounds of formula 1 include those wherein A is 5 to 13 membered heteroaromatic ring, wherein said ring is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

Specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R^8 is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-OR^8$, $SO_2NR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_tOR^8$, $-(CH_2)_tNR^7(CH_2)_qNR^8R^7$, $-(CH_2)_tNR^7CH_2C(O)NR^8R^7$,

$-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^8C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qR^8$, wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the $-(CH_2)_q$ - and $-(CH_2)_t$ - moieties of the foregoing R^5 groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-(CH_2)_qNR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_t(5 \text{ to } 10 \text{ membered heterocyclic})$, $-(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^8$, and $-(CH_2)_qOR^8$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R^5 is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $SO_2NR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_qOR^8$, and the alkyl moieties of the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-(CH_2)_qNR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_t(5 \text{ to } 10 \text{ membered heterocyclic})$, $-(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^8$, and $-(CH_2)_qOR^8$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6; and each R^6 and R^7 is independently selected from H, C_1-C_6 alkyl, and the alkyl moieties of the foregoing R^6 and R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^8R^{10}$, $-NR^8R^{10}$, C_1-C_6 alkyl.

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R^5 is independently selected from the group consisting of halo, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, C_1-C_6 alkyl and $-(CH_2)_qOR^8$ and the alkyl moieties of the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-(CH_2)_qNR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_t(5 \text{ to } 10 \text{ membered heterocyclic})$, $-(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^8$, and $-(CH_2)_qOR^8$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

In one preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is $-(CH_2)_p$ - wherein p is an integer from 0 to 5; $-O$ -; $-S$ -; $-S(O)$ -; $-S(O)_2$ -; $-N(R)$ -; $N(C(O)OR)$ -; $-N(C(O)R)$ -; $-N(SO_2R)$ -; $-N(R)C(O)$ -; $-N(R)S(O)$ -; $-N(R)S(O)_2$ -; $OC(O)N(R)$ -; $-N(R)C(O)N(R)$ -; $-NRC(O)O$ -; $-S(O)N(R)$ -; $-S(O)_2N(R)$ -; $-N(C(O)R)S(O)$ -; $N(C(O)R)S(O)_2$ -; $-N(R)S(O)N(R)$ -; $-N(R)S(O)_2N(R)$ -; $-C(O)N(R)C(O)$ -; $-S(O)N(R)C(O)$ -; $-S(O)_2N(R)C(O)$ -; $-OS(O)N(R)$ -; $-OS(O)_2N(R)$ -; $-N(R)S(O)O$ -; $-N(R)S(O)_2O$ -; $-N(R)S(O)C(O)$ -; $N(R)S(O)_2C(O)$ -; $-SON(C(O)R)$ -; $-SO_2N(C(O)R)$ -; $-N(R)SON(R)$ -; $-N(R)SO_2N(R)$ -; $-C(O)O$ -, and wherein each R is independently selected from H, C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 alkyl, C_6 -aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C_1-C_6 alkyl and C_1-C_6 alkoxy.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is -O-; -S-; -S(O)₂-; -N(R)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)₂-; -N(R)C(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)₂NR-; -N(R)S(O)₂O-; N(R)S(O)₂C(O)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-, and wherein each R is independently selected from H, C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆ alkoxy.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is -N(SO₂R)- or -N(R)C(O)N(R)- and wherein each R is independently selected from H, C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆ alkoxy.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is -N(R)C(O)N(R)- and wherein each R is independently selected from the group consisting of H or C₁-C₆ alkyl.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is -N(SO₂R)- and wherein each R is independently selected from the group consisting of H or C₁-C₆ alkyl.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein substituent Q is attached to the pyrrolopyrimidine ring at the 5-position.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R¹ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and 3 to 8 membered heterocycloalkyl group and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R¹ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, and C₃-C₆ cycloalkyl and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R¹ is selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl and C₃-C₆ cycloalkyl and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups.

Other most preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R¹ is C₃-C₆ cycloalkyl and said C₃-C₆ cycloalkyl group is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R⁵ is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁶,

-8-

$\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^6$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^6$,
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^7(\text{CH}_2)_t\text{R}^6$, wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an
 5 integer from 2 to 6, the $-(\text{CH}_2)_t$ and $-(\text{CH}_2)_q$ moieties of the foregoing R^6 groups optionally
 include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl,
 aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^6 groups are optionally substituted by 1 to 3
 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_t$ (5 to 10 membered
 heterocyclic), $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^6$, and $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^6$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is
 10 an integer from 2 to 6.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those
 wherein each R^6 is independently selected from the group consisting of halo, cyano,
 trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^6$, and the alkyl moieties of the foregoing R^6 groups
 15 are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano,
 trifluoromethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_8$
 alkyl, $-(\text{CH}_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^6$, and $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^6$, wherein t
 is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6; and each R^6 and R^7 is independently
 selected from H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, and the alkyl moieties of the foregoing R^6 and R^7 groups are
 20 optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano,
 trifluoromethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^6\text{R}^{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those
 wherein each R^6 is independently selected from the group consisting of halo, trifluoromethoxy,
 trifluoromethyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl and $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^6$ and the alkyl moieties of the foregoing R^6 groups
 25 are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano,
 trifluoromethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_8$
 alkyl, $-(\text{CH}_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OR}^6$, and $-(\text{CH}_2)_t\text{OR}^6$, wherein t
 is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those
 30 wherein R^2 is H, halo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_{6-8}\text{NR}^6\text{R}^7$, and $-(\text{CH}_2)_{6-8}\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$
 and each of the foregoing R^2 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^6 groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include
 those wherein R^2 is H, halo, and $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl and each of the foregoing R^2 groups is optionally
 substituted with 1 to 5 R^6 groups;

35 Other most preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include
 those wherein R^2 substituent is attached to the pyrrolopyrimidine ring at the 6-position.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^3 is C_3 - C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_x C_6$ - C_{10} aryl, $-(CH_2)_x$ (5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

5 Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^3 is C_3 - C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_x C_6$ - C_{10} aryl, and $-(CH_2)_x$ (5 to 13 membered heteroaromatic group) and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

10 Other most preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^3 is $-(CH_2)_x C_6$ - C_{10} aryl, and $-(CH_2)_x$ (5 to 13 membered heteroaromatic group) and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein Q is selected from the group consisting of CO, $CR^{11}R^{12}$ and NR^{11} ; and A is C_6 - C_{10} aryl, 5 to 13 membered heteroaromatic ring, C_3 - C_8 alkyl, and 3 to 8 membered heteroalkyl
15 ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is $-(CH_2)_p$, wherein p is an integer from 0 to 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-, and wherein each R is independently selected from H, C_1 - C_8 acyl, C_1 - C_8 alkyl, C_6 -aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is
25 independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C_1 - C_8 alkyl and C_1 - C_8 alkoxy.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^1 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, and 3 to 8 membered heterocycloalkyl group and each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

30 Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^2 is H, halo, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-3}NR^6R^7$, and $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR^6R^7$ and each of the foregoing R^2 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those
35 wherein R^3 is C_3 - C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_x C_6$ - C_{10} aryl, $-(CH_2)_x$ (5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

-11-

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R^5 is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-C(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^6$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_tOR^6$, $-(CH_2)_tNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tNR^6C(O)R^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the $-(CH_2)_t$ and $-(CH_2)_j$ moieties of the foregoing R^5 groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^6$, and $-(CH_2)_tOR^6$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein Q is selected from the group consisting of CO , $CR^{11}R^{12}$ and NR^{11} ; A is C_6-C_{10} aryl or 5 to 13 membered heteroaromatic ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups; L is $-(CH_2)_p$ wherein p is an integer from 0 to 5; $-O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-N(R)-$; $N(C(O)OR)-$; $-N(C(O)R)-$; $-N(SO_2R)-$; $-N(R)C(O)-$; $-N(R)S(O)-$; $-N(R)S(O)_2-$; $OC(O)N(R)-$; $-N(R)C(O)N(R)-$; $-NRC(O)O-$; $-S(O)N(R)-$; $-S(O)_2N(R)-$; $-N(C(O)R)S(O)-$; $N(C(O)R)S(O)_2-$; $-N(R)S(O)N(R)-$; $-N(R)S(O)_2N(R)-$; $-C(O)N(R)C(O)-$; $-S(O)N(R)C(O)-$; $-S(O)_2N(R)C(O)-$; $-OS(O)N(R)-$; $-OS(O)_2N(R)-$; $-N(R)S(O)O-$; $-N(R)S(O)_2O-$; $-N(R)S(O)C(O)-$; $N(R)S(O)_2C(O)-$; $-SON(C(O)R)-$; $-SO_2N(C(O)R)-$; $-N(R)SON(R)-$; $-N(R)SO_2N(R)-$; $-C(O)O-$, and wherein each R is independently selected from H , C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 alkyl, C_6 -aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C_1-C_6 alkyl and C_1-C_6 alkoxy.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein A is C_6-C_{10} aryl, wherein said aryl ring is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein A is C_6-C_8 aryl, wherein said aryl ring is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other most preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein A is C_6 -aryl, wherein said aryl ring is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein A is 5 to 13 membered heteroaromatic ring, wherein said ring is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^1 is selected from the group consisting of H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, and 3 to 8 membered heterocycloalkyl group and each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

- 5 Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^2 is H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-9}NR^6R^7$, and $-(CH_2)_{0-9}C(O)NR^6R^7$ and each of the foregoing R^2 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

- 10 Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^3 is C_3-C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_xC_6-C_{10}$ aryl, $-(CH_2)_x$ (5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

- 15 Other most preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein R^3 is C_3-C_8 cycloalkyl, $-(CH_2)_xC_6-C_{10}$ aryl, $-(CH_2)_x$ (5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

- 20 Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R^5 is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-C(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^6$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_jOR^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6C(O)R^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the $-(CH_2)_t$ and $-(CH_2)_q$ moieties of the foregoing R^5 groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_x$ (5 to 10 membered heterocyclic), $-(CH_2)_xO(CH_2)_qOR^6$, and $-(CH_2)_xOR^6$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

- 30 Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein each R^5 is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-C(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^6$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_jOR^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6C(O)R^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^6$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the $-(CH_2)_t$ and $-(CH_2)_q$ moieties of the foregoing R^5 groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl,
- 35

-13-

aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^5 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^5$, $-NR^5C(O)R^7$, $-C(O)NR^5R^7$, $-(CH_2)_tNR^5R^7$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^7$, C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_q$ (5 to 10 membered heterocyclic), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^5$, and $-(CH_2)_tOR^5$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein Q is selected from the group consisting of CO and $CR^{11}R^{12}$; A is C_6-C_{10} aryl or 5 to 13 membered heteroaromatic ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups; L is $-N(SO_2R)-$ or $-N(R)C(O)N(R)-$ and wherein each R is independently selected from H , C_1-C_6 acyl, C_1-C_6 alkyl, C_6 -aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C_1-C_6 alkyl and C_1-C_6 alkoxy; R^1 is selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl and C_2-C_6 cycloalkyl and each of the foregoing R^1 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups; R^2 is H , halo, and C_1-C_6 alkyl and each of the foregoing R^2 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups; and R^3 is C_2-C_6 cycloalkyl, $-(CH_2)_tC_6-C_{10}$ aryl, and $-(CH_2)_t$ (5 to 13 membered heteroaromatic group) and each of the foregoing R^3 groups is optionally substituted with 1 to 5 R^5 groups.

Other preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein L is $-N(R)C(O)N(R)-$ and wherein each R is independently selected from the group consisting of H or C_1-C_6 alkyl.

Other more preferred specific embodiments of the compounds of formula 1 include those wherein substituent Q is attached to the pyrrolopyrimidine ring at the 5-position.

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those selected from the group consisting of:

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chlorophenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

-15-

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

10

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

25

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-3-yl-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-o-tolyl-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-urea;

35 1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;

1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;

-17-

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-urea;

10

4-[3-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido]-benzoic acid methyl ester

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-benzyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

25

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-isopropyl-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-urea;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

15

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;

2-Phenyl-ethanesulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;

25 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide;

30

Naphthalene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;

35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-tert-butyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-butoxy-benzenesulfonamide;

- 5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-5-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;

10

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;

- 15 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-difluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

25

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

- 30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

- 35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

5 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

10 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-benzyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

-21-

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;
- 10 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;
- 15 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;
- 30 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;
- 35 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

5 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

20 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

25 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-C-(3,5-dichloro-phenyl)-methanesulfonamide;

30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

10

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

25

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-phenyl-urea;

5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-p-tolyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-o-tolyl-urea;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2-fluoro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-fluoro-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-cyano-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-cyano-phenyl)-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-methoxy-phenyl)-urea;

30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
35 3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-chloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-chloro-phenyl)-urea;

5 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-
2-methoxy-phenyl]-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;

10

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;

15 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(3-chloro-phenyl)-urea; and pharmaceutically acceptable salt, prodrug, hydrate or solvate of
the aforementioned compounds.

25 66. A compound according to claim 65, wherein said compound is selected from the
group consisting of:

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-
phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-
methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-
5-methyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-
urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

-27-

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethyl-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-urea;

10

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

25

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-3-yl-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-o-tolyl-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-urea;

1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;

25 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-urea;

35 4-{3-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido}-benzoic acid methyl ester;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-benzyl)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-5-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-isopropyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-
- 30 urea;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;
- 35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-butoxy-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-5-methyl-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide

30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-benzyl)-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;
- 20 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 25 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 30 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

20 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

10

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

25

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea;

30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-chloro-phenyl)-urea;

1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-
5 2-methoxy-phenyl]-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
15

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
20 (3-chloro-phenyl)-urea; and pharmaceutically acceptable salt, prodrug, hydrate or solvate of
the aforementioned compounds.

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those selected from
the group consisting of:

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-
25 dichloro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-
phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-
2-methyl-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
5 (3,5-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(2-chloro-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-
chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
15

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-
2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-
20 3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-
(2-chloro-phenyl)-urea;

25 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-
chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-
3,5-difluoro-benzenesulfonamide;
30

N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-
chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-
35 chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide; and pharmaceutically acceptable salt, prodrug, hydrate or solvate of the aforementioned compounds.

Other specific embodiments of the compounds of formula 1 include those selected from the group consisting of:

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

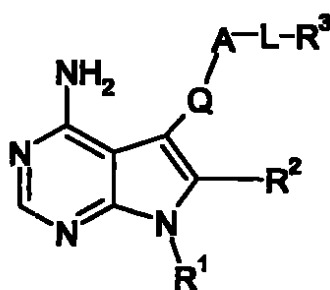
N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

-37-

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

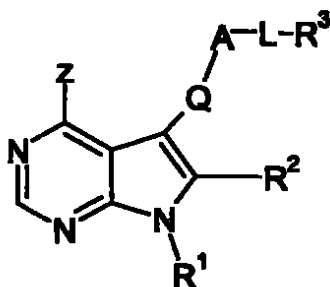
5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide; and pharmaceutically acceptable salt, prodrug, hydrate or solvate of the aforementioned compounds.

The present invention also relates to a process for preparing a compound of the formula 1A,



1A

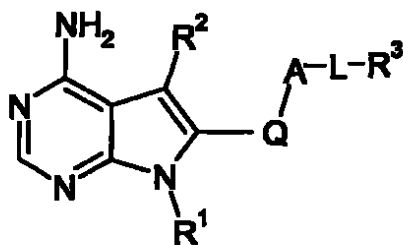
10 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate or hydrate thereof, wherein the substituents of 1A have the same definition as the compound of formula 1 above which comprises treating a compound of the formula 8 wherein Z is halo



8

15 with a compound of the formula H₃N.

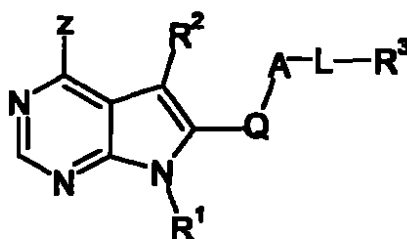
The present invention also relates to a process of preparing a compound of the formula 1B,



1B

-38-

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate or hydrate thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate or hydrate thereof, wherein the substituents of 1B therein have the same definition as the compound of formula 1 above which comprises treating a compound of the formula 9 wherein Z is halo



9

with a compound of the formula H_2N .

In one preferred embodiment of the processes of the present invention Z is Cl.

The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, said pharmaceutical composition is for the treatment of cancer, wherein said cancer is selected from lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, gastric, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, gynecological, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, squamous cell, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In one preferred embodiment the cancer is selected from the group consisting of brain, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, oesophageal, prostate, colorectal, lung, renal, kidney, ovarian, gynecological and thyroid cancer.

In a more preferred embodiment the cancer is selected from the group consisting of prostate, breast, lung, colon and ovarian cancer.

In another more preferred embodiment the cancer is selected from the group consisting of prostate, breast, and lung cancer.

In a most preferred embodiment the the breast cancer is metastatic breast cancer.

In a most preferred embodiment the the lung cancer is non-small cell lung cancer.

In another embodiment, said pharmaceutical composition is for the treatment of a non-cancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis) or prostate (e.g., benign prostatic hypertrophy (BPH)).

5 The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of pancreatitis or kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease) in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 The invention also relates to a pharmaceutical composition for the prevention of blastocyte implantation in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, said pharmaceutical composition is for treating a disease selected from the group consisting of tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, skin diseases such as psoriasis, eczema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer.

20 The invention also relates to a method of treating a hyperproliferative disorder in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of the compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof. In one embodiment, said method relates to the treatment of cancer such as brain, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, oesophageal, prostate, colorectal, lung, renal, kidney, ovarian, gynecological or thyroid cancer. In another embodiment, said method relates to the treatment of a non-cancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis) or prostate (e.g., benign prostatic hypertrophy (BPH)).

30 The invention also relates to a method for the treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof, in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of, but not limited to, mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating agents, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, kinase inhibitors, matrix metalloprotease inhibitors, genetic therapeutics and anti-androgens.

The invention also relates to a method of treating pancreatitis or kidney disease in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof.

5 The invention also relates to a method of preventing blastocyte implantation in a mammal which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof.

The invention also relates to a method of treating diseases related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate thereof.

10 In one embodiment, said method is for treating a disease selected from the group consisting of tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, skin diseases such as psoriasis, eczema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer.

15 Patients that can be treated with a compounds of formula 1, and the pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and hydrates of said compounds, according to the methods of this invention include, for example, patients that have been diagnosed as having psoriasis, BPH, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, 20 stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of 25 the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma, spinal cord tumors, brain stem gliomas or pituitary adenomas).

This invention also relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell 30 growth in a mammal which comprises an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with an amount of a chemotherapeutic, wherein the amounts of the compound, salt, solvate, or prodrug, and of the chemotherapeutic are together effective in inhibiting abnormal cell growth. Many chemotherapeutics are presently known in the art. In one embodiment, the chemotherapeutic 35 is selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, e.g. anti-androgens.

This invention further relates to a method for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which method comprises administering to the mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, in combination with radiation therapy, wherein the amount of the compound, salt, solvate or prodrug is in combination with the radiation therapy effective in inhibiting abnormal cell growth in the mammal. Techniques for administering radiation therapy are known in the art, and these techniques can be used in the combination therapy described herein. The administration of the compound of the invention in this combination therapy can be determined as described herein.

10 It is believed that the compounds of formula 1 can render abnormal cells more sensitive to treatment with radiation for purposes of killing and/or inhibiting the growth of such cells. Accordingly, this invention further relates to a method for sensitizing abnormal cells in a mammal to treatment with radiation which comprises administering to the mammal an amount of a compound of formula 1 or pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, 15 which amount is effective in sensitizing abnormal cells to treatment with radiation. The amount of the compound, salt, or solvate in this method can be determined according to the means for ascertaining effective amounts of such compounds described herein.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula 20 1 as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention further relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or prodrug thereof, that is effective in inhibiting 25 abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a method of and to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of a compound of formula 1, a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, a prodrug thereof, or an isotopically-labelled derivative thereof, and an amount of one or more substances selected 30 from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of formula 1 as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, that is effective in inhibiting farnesyl protein transferase, and a pharmaceutically acceptable carrier.

35 This invention also relates to a method of and to a pharmaceutical composition for inhibiting abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of a compound of formula 1, a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, a prodrug thereof, or an

isotopically-labelled derivative thereof, and an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents.

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a compound of formula 1 and pharmaceutical compositions described herein. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 98/33172 (published October 24, 1998), WO 98/27563 (published March 7, 1998), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 98308817.2 (filed October 29, 1998), WO 98/07697 (published February 26, 1998), WO 98/03516 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33768 (published August 6, 1998), WO 98/30566 (published July 16, 1998), European Patent Publication 806,046 (published July 13, 1994), European Patent Publication 931,788 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 31, 1990), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29667 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 98302232.1 (filed March 25, 1999), Great Britain patent application number 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 60/148,464 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,949 (issued January 28, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997), all of which are incorporated herein in their entireties by reference. Preferred MMP inhibitors are those that do not demonstrate arthralgia. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in the present invention are AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, and the compounds recited in the following list:

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid;

3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;

(2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;

4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid;

4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;

(R) 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxyamide;

5 (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid;

10 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionic acid;

3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;

3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide; and

15 (R) 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxyamide;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said compounds.

A compound of formula 1 can also be used with signal transduction inhibitors, such as agents that can inhibit EGFR (epidermal growth factor receptor) responses, such as EGFR
20 antibodies, EGF antibodies, and molecules that are EGFR inhibitors; VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitors, such as VEGF receptors and molecules that can inhibit VEGF; and erbB2 receptor inhibitors, such as organic molecules or antibodies that bind to the erbB2 receptor, for example, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

25 EGFR inhibitors are described in, for example in WO 95/19970 (published July 27, 1995), WO 98/14451 (published April 9, 1998), WO 98/02434 (published January 22, 1998), and United States Patent 5,747,498 (issued May 5, 1998), and such substances can be used in the present invention as described herein. EGFR-inhibiting agents include, but are not limited to, the monoclonal antibodies C225 and anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New
30 York, New York, USA), ABX-EGF (Abgenix/Cell Genesys), EMD-7200 (Merck KgaA), EMD-5590 (Merck KgaA), MDX-447/H-477 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA and Merck KgaA), and the compounds ZD-1834, ZD-1836 and ZD-1839 (AstraZeneca), PKI-166 (Novartis), PKI-166/CGP-75166 (Novartis), PTK 787 (Novartis), CP 701 (Cephalon), leflunomide (Pharmacia/Sugen), CI-1033 (Warner Lambert Parke Davis), CI-1033/PD 183,805 (Warner
35 Lambert Parke Davis), CL-387,785 (Wyeth-Ayerst), BBR-1611 (Boehringer Mannheim GmbH/Roche), Naamidine A (Bristol Myers Squibb), RC-3940-II (Pharmacia), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research), EGF fusion toxin (Seragen Inc. of Hopkinton,

Massachusetts), DAB-389 (Seragen/Ligand), ZM-252808 (Imperial Cancer Research Fund), RG-50864 (INSERM), LFM-A12 (Parker Hughes Cancer Center), WHI-P97 (Parker Hughes Cancer Center), GW-282874 (Glaxo), KT-8391 (Kyowa Hakko) and EGFR Vaccine (York Medical/Centro de Immunologia Molecular (CIM)). These and other EGFR-inhibiting agents can
5 be used in the present invention.

VEGF inhibitors, for example CP-547,832 and AG-13736 (Pfizer Inc.), SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), SH-268 (Schering), and NX-1838 (NeXstar) can also be combined with the compound of the present invention. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440 (published May 20, 1999), PCT
10 International Application PCT/IB99/00797 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published August 17, 1995), WO 99/61422 (published December 2, 1999), United States Patent 5,834,504 (issued November 10, 1998), WO 98/50356 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 16, 1999), United States Patent 5,886,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,792,783 (issued August 11, 1998), WO 98/10349 (published
15 March 4, 1999), WO 97/32858 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 26, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO 98/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are incorporated herein in their entireties by reference. Other examples of some specific VEGF inhibitors useful in the present invention are IM862 (Cytran Inc. of Kirkland,
20 Washington, USA); anti-VEGF monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California; and angiozyme, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California). These and other VEGF inhibitors can be used in the present invention as described herein.

ErbB2 receptor inhibitors, such as CP-724,714 (Pfizer, Inc.), GW-2016 and GW-282874
25 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), can furthermore be combined with the compound of the invention, for example those indicated in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/35148 (published July 15, 1999), WO 98/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13780 (published April 17, 1997), WO 95/19970
30 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued December 24, 1998), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), which are all hereby incorporated herein in their entireties by reference. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,348, filed January 27, 1999, both of which are
35 incorporated in their entireties herein by reference. The erbB2 receptor inhibitor compounds and substance described in the aforementioned PCT applications, U.S. patents, and U.S. provisional applications, as well as other compounds and substances that inhibit the erbB2 receptor, can be used with the compound of the present invention in accordance with the present invention.

-45-

The compound of the invention can also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, and the like. Specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998) which is incorporated by reference in its entirety, however other CTLA4 antibodies can be used in the present invention.

Other anti-angiogenesis agents, including, but not limited to, CI-1040, CI-1030 and CI-994 (all of the foregoing Pfizer, Inc.) other COX-II inhibitors, other MMP inhibitors, other anti-VEGF antibodies or inhibitors of other effectors of vascularization can also be used in the present invention.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in formula 1 but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula 1 of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The compounds of formula 1 and their pharmaceutically acceptable salts and solvates can each independently also furthermore be used in a palliative neo-adjuvant/adjuvant therapy in alleviating the symptoms associated with the diseases recited herein as well as the symptoms associated with abnormal cell growth. Such therapy can be a monotherapy or can be in a combination with chemotherapy and/or immunotherapy.

The terms "abnormal cell growth" and "hyperproliferative disorder" are used interchangeably in this application.

"Abnormal cell growth", as used herein, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition), including the abnormal growth of normal cells and the growth of abnormal cells. This includes, but is not limited to, the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors), both benign and malignant, expressing an activated Ras oncogene; (2) tumor cells, both benign and malignant, in which the Ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in another gene; (3) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant Ras activation occurs. Examples of such benign proliferative diseases are psoriasis, benign prostatic hypertrophy, human papilloma virus (HPV), and restinosis. "Abnormal cell growth" also refers to and includes the abnormal growth of cells, both benign and malignant, resulting from activity of the enzyme farnesyl protein transferase.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, means fluoro, chloro, bromo or iodo. Preferred halo groups are fluoro, chloro and bromo.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, means saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, cyclic or branched moieties. Said "alkyl" group may include an optional carbon-carbon double or triple bond where said alkyl group comprises at least two carbon atoms. It is understood that for cyclic moieties at least three carbon atoms are required in said alkyl group.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, means straight or branched chain alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond. Examples, without limitation, of alkenyl groups include 1-propenyl, 1- and 2-butenyl, etc.

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, means straight or branched chain alkyl moieties having at least one carbon-carbon triple bond. Examples, without limitation, of alkynyl groups include 1-propynyl, 1- and 2-butyne, etc.

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, means O-alkyl groups wherein "alkyl" is as defined above.

The term "aryl" or "aromatic", as used herein, unless otherwise indicated, means an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl.

The term "cycloalkyl", as used herein, unless otherwise indicated, means an all-carbon monocyclic ring. Examples, without limitation, of cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

The term "arylalkyl", as used herein, means an alkyl moiety, as defined above, that is substituted by an aryl ring.

The term "acyl", as used herein, refers to a species containing a carbon-oxygen double bond.

5 The terms "heteroaromatic" or "heteroaryl", as used herein, refer to aromatic moieties that contain oxygen, nitrogen, or sulfur atoms as part of the aromatic system.

10 The term "heteroalkyl", as used herein, refers to saturated monovalent hydrocarbon radicals containing nitrogen, oxygen or sulfur atoms and having straight, cyclic or branched moieties. Said "alkyl" group may include an optional carbon-carbon double or triple bond where said alkyl group comprises at least two carbon atoms.

15 The term "5 to 10 membered heterocyclic" or "5 to 13 membered heterocyclic", as used herein, unless otherwise indicated, means aromatic and non-aromatic heterocyclic groups containing one to four heteroatoms each selected from O, S and N, wherein each heterocyclic group has from 5 to 10 or 5 to 13 atoms in its ring system. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems and ring systems substituted with one or two oxo (=O) moieties such as pyrrolidin-2-one. An example of a 5 membered heterocyclic group is thiazolyl, an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolinyl and an example of a 13 membered heterocyclic group is a carbazole group.

20 Examples of non-aromatic heterocyclic groups are pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperaziny, homopiperidinyl, oxepanyl, thiapanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, indolyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl and quinoliziny. Examples of aromatic heterocyclic groups are imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothienophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridinyl, and furopyridinyl. The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached).

35 The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which may be present in the compounds of formula 1. The compounds of formula 1 that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare

pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds of formula 1 are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts.

Those compounds of the formula 1 that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts.

The compounds of the present invention have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to the use of all optical isomers and stereoisomers of the compounds of the present invention, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that may employ or contain them. The compounds of formula 1 may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing and methods of treating proliferative disorders or abnormal cell growth through administering prodrugs of compounds of the formula 1. Compounds of formula 1 having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to a free amino, hydroxy or carboxylic acid group of compounds of formula 1. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demecaine, leodemecaine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and phosphoryloxymethyloxycarbonyls, as outlined in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities, or where the acyl group is an amino acid ester as described

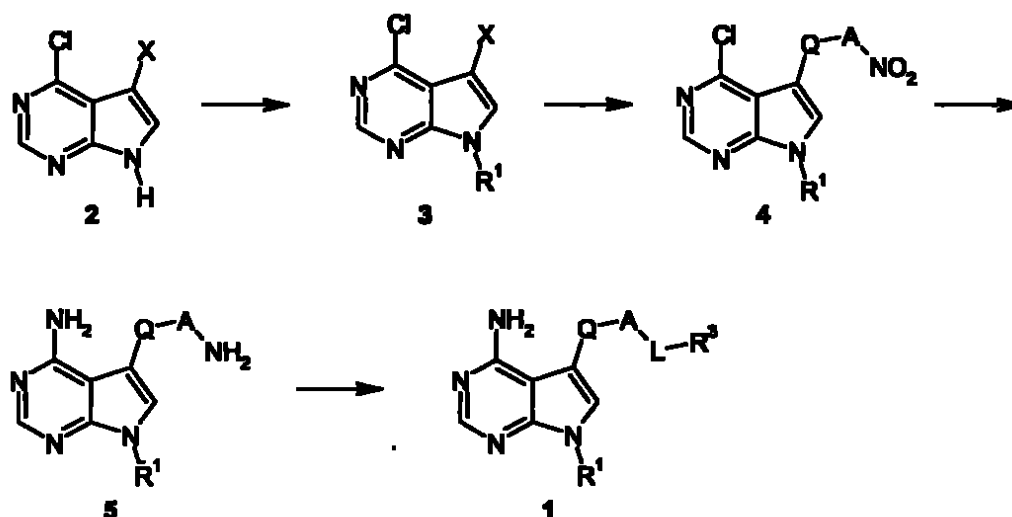
above, are also encompassed. Prodrugs of this type are described in *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphonamides. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

5

Detailed Description of the Invention

The compounds of the present invention (1) are readily prepared according to synthetic methods familiar to those skilled in the art. Scheme 1 illustrates a general synthetic sequence for preparing compounds of the present invention where Q is a carbonyl group (C=O) and R² is a hydrogen atom (H).

10



Scheme 1

Compound 2 (X = H, Br or I) may be prepared according to literature procedures, for example, described by Townsend et al: *J. Med. Chem.* 1990, 33(7), 1984-1992 or by Ugarkar et al: *J. Med. Chem.* 2000, 43(15), 2883. The group R¹ in compound 3 may be H, alkyl, cycloalkyl, heteroalkyl, heterocyclic, aromatic or heteroaromatic moieties with or without additional substituents chosen from one or more of the following entities: hydroxyl, alkoxy, amino, substituted amino, alkyl, cycloalkyl, or heterocyclic moieties. Compound 3 is usually obtained via a simple alkylation of 2, using for example, NaH/DMF in the presence of alkyl halide, or via a Mitsunobu reaction. Introduction of halogen atoms can be performed on either 2 or 3 using literature procedures, for example, described by Townsend et al: *J. Med. Chem.* 1990, 33(7), 1984-1992. Compound 3 (X = Br) may be converted to 4 (Q is C=O) by treatment of 3 with, for example, n-butyllithium in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran (THF), at a temperature of about -78°C for a period of 0.5 to 1h and followed by treatment with an acyl chloride (BCOCl) or Weinreb amide. The preferred acyl chlorides or Weinreb amides usually have the acyl group attached directly to an aromatic moiety (A = Ar). Furthermore, a nitro group or protected amino group may be attached directly to the aryl moiety at various

25

positions, or indirectly attached through a C1 to C3 saturated or unsaturated carbon chain at various positions. The aryl moiety of the acyl chloride usually is an unsubstituted five or six membered aromatic ring, or substituted with halogen, alkoxy, or small alkyl groups at various positions on the ring.

- 5 The chlorine atom of compound 4 may be replaced with an amino group by treatment of the compound with ammonia hydroxide at elevated temperature and pressure. The nitro group is then reduced to the amino group to furnish 5 using procedures familiar to those skilled in the art.

- 10 Compounds of the present invention may be obtained by treatment of 5 with acid chloride, sulfonyl chloride, isocyanate, or subjecting 5 under reductive alkylation condition with aldehyde or ketone, or coupling conditions with carboxylic acid. Protocols for all such chemical treatment / conversions are well established and are familiar to those practiced in the field. The reagents used in these procedures may have their reactive functional group attached directly to an aromatic moiety, or indirectly through a C1 to C3 saturated or
15 unsaturated carbon chain, or may be attached to a non-aromatic moiety. In cases where an aromatic moiety is part of these reagents, the aromatic moiety may be a five or six membered ring, with one or more substituents of halogen, lower alkyls, lower alkoxy, additionally substituted or unsubstituted aryls. This aromatic moiety may also be fused with other aromatic ring structures. In cases where these reagents are not readily commercially
20 available, the reagents may be prepared using protocols well established in the field, or the compounds of the present invention may be specifically synthesized using alternative methods familiar to those practice in the field, for example by converting 5 to its phenyl carbamate, and subsequently converting the carbamate into ureas.

- Alternatively, the acyl chlorides or the Weinreb amides used in step 1 may be
25 functionalized with an iodo- or bromo- substituent at various positions of an aryl. In this case, compounds of the present invention may be obtained via Suzuki coupling using aryl and heteroaryl boronic acids, or Castro-Stevens coupling using substituted terminal alkynes. The boronic acids and the alkynes may be attached to a proper functional groups, for example amide, sulfonamide, urea or amine.

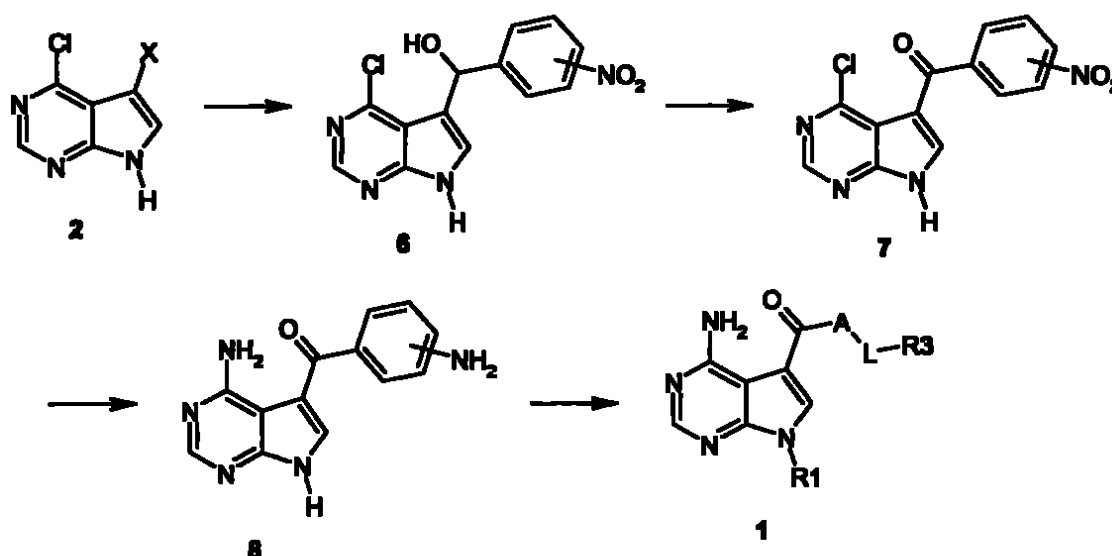
- 30 Compounds of the present invention where Q is a methylene group ($Q = CH_2$) may be prepared through reduction of the corresponding carbonyl compound ($Q = CO$) using protocols well known to those practice the art, for example the Wolff-Kishner conditions or its modified version, the Huang Minion condition.

- Compounds of the present invention where Q is a sulfur linker ($Q = S$) may be prepared
35 through a modified thio-Ullman coupling of 2 with various aromatic thiols. The aromatic thiols employed may be functionalized with a nitro- group at various positions of the aromatic moiety and the nitro group is subsequently manipulated through a synthesis sequence similar to the one

outlined in Scheme 1 to obtain compounds of the present invention; or the aromatic thiols may be functionalized with the proper moieties already in place so that the thio-Ullman coupling directly furnishes compounds of the present invention.

Compounds of the present invention where Q is a sulfoxide (Q = SO) or sulfone (Q = SO₂) may be prepared through an oxidation of the corresponding sulfur linker compounds (Q = S) using, for example "oxone".

Alternatively, compounds of the present invention may be prepared via scheme 2, where compound 2 may be lithiated with n-BuLi and quenched with a substituted benzaldehyde to furnish an alcohol 6. The alcohol may be then oxidized to 7 the corresponding ketone using methods familiar to those skilled in the art. The ketone 7 thus obtained may be converted to the bisamino compound 8 using protocols similar to those for the conversion of 4 to 5 outlined in scheme 1. The amino group on the phenyl ring of the bisamino compound 8 may be selectively functionalized using protocols similar to those employed in the conversion of 5 to 1, thus furnishing a set of analogs where R¹ is hydrogen. This set of analogs 8 may also be selectively alkylated on N7 using Mitsunobu conditions to furnish compounds 1 of the present invention.



Scheme 2

The compounds of the present invention may have asymmetric carbon atoms. Such diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixtures into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomer mixtures and pure enantiomers are considered as part of the invention.

The compounds of formula 1 that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of formula 1 from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salt of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of formula 1 that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those, which form non-toxic, base salts with the acidic compounds of formula 1. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compounds of the present invention are inhibitors / antagonists of various enzymes / receptors. They are active against a variety of kinase targets which are involved in angiogenesis / vasculogenesis, oncogenic and protooncogenic signal transduction and cell cycle regulations. As such, the compounds of the present invention are useful in the prevention and treatment of a variety of human hyperproliferative disorders such as malignant and benign tumors of the liver, kidney, bladder, breast, gastric, ovarian, colorectal, prostate, pancreatic, lung, vulval, thyroid, hepatic carcinomas, sarcomas, glioblastomas, head and neck, and other hyperplastic conditions such as benign hyperplasia of the prostate (e.g., BPH). It is, in addition, expected that a compound of the present invention may possess activity against a range of leukemias and lymphoid malignancies.

The compounds of the present invention may also be useful in the treatment of additional disorders in which aberrant ligand / receptor expression, interaction, activation or signal events related to various protein kinases, are involved. Such disorders may include those of neuronal, glial, astrocytal, hypothalamic, and other glandular macrophagal, epithelia, stromal, and blastocoelic nature in which aberrant function, expression, activation or signalling of a protein kinase are involved. In addition, the compounds of the present invention may have therapeutic utility in inflammatory, angiogenic and immunologic disorders involving both identified and as yet unidentified kinases that are inhibited by the compounds of this invention.

The compounds of the present invention may also be useful in the treatment of additional disorders in which aberrant expression ligand/receptor interactions or activation or signalling events related to various protein tyrosine kinases, are involved. Such disorders may include those of neuronal, glial, astrocytal, hypothalamic, and other glandular, macrophagal, epithelial, stromal, and blastocoelic nature in which aberrant function, expression, activation or signalling of tyrosine kinases are involved. In addition, the compounds of the present invention may have therapeutic utility in inflammatory, angiogenic and immunologic disorders involving both identified and as yet unidentified tyrosine kinases that are inhibited by the compounds of the present invention.

The compounds of the present invention have been found to be selective inhibitors of the tyrosine kinases, Tie-2, TrkA and related family member TrkB. The potency of the compounds of the present invention at the tyrosine kinases may be determined using the following assays.

The *in vitro* activity of the compounds of formula 1 in inhibiting the Tie-2 receptor may be determined by the following procedure.

Inhibition of Tie-2 tyrosine kinase activity was measured in 96-well Maxisorp plates (Nunc) coated with poly-Glu-Tyr (PGT 4:1, Sigma) by the addition of 100 μ L/well of a 25 μ g/mL solution of PGT in PBS. Plates were incubated at 37°C overnight, and transferred to 4°C until use. Prior to compound testing, appropriate dilutions of compounds were made in 96-well polypropylene plates. The compounds were diluted to 80-fold the desired final concentrations in DMSO, and subsequently diluted to 4-fold the desired final concentrations in phosphorylation buffer-DTT (PB-DTT), a buffer composed of 50 mM HEPES, pH 7.4, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂, and 2 mM of freshly added dithiothreitol (DTT; Sigma). The PGT-coated plates were removed from 4°C, and washed 5 times with TBST, a wash buffer composed of 1X Tris-buffered saline made from powder (Sigma) containing 0.1% polyoxyethylenesorbitan monolaurate (Tween-20, Sigma). Twenty-five μ L of each compound dilution per well was added to the washed PGT-coated plate. Plates then received 50 μ L/well of a solution of 200 mM ATP (Sigma), freshly diluted in PB-DTT from a frozen 50 mM stock solution. Control wells received 50 μ L/well PB-DTT lacking ATP. Reactions were initiated by the addition of 25

μL of purified GST-Tie2 fusion protein in PB-DTT. GST-Tie2 was previously isolated from insect cells infected with GST-Tie2 baculoviruses, and used at concentrations determined to provide OD₄₅₀ signals of approximately 1.0 in the presence of ATP and the absence of chemical inhibitors. Reactions were allowed to proceed for 15 minutes at ambient temperatures with shaking, and terminated by washing 5 times with TBST. To detect phosphotyrosine, the wash buffer was removed, and each well received 75 μL of a horseradish peroxidase-conjugated monoclonal antibody to phosphotyrosine (HRP-PY20; Signal Transduction Labs), diluted 1:2000 in block buffer, a buffer composed of wash buffer and 5% bovine serum albumin (BSA; Sigma). Plates were incubated for 30 minutes with shaking at ambient temperature, and washed 5 times with wash buffer. The bound HRP-PY20 antibody was detected by the addition of 70 μL/well TMB microwell substrate (KPL), and color development was terminated by the addition of an equal volume of 0.9 M H₂SO₄. The background signal from wells lacking ATP was subtracted from all ATP-stimulated wells, and IC₅₀ values were calculated.

15 The cell assay utilized NIH/3T3 fibroblasts expressing a chimeric receptor composed of the extracellular domain of the human EGFR, and the intracellular domain of human Tie-2. To measure cellular activity, fifteen thousand cells were seeded into 96-well U-bottom plates (Falcon) in Dulbecco's Modified Essential Medium (DMEM) containing 2 mM L-glutamine, 0.1 U/mL penicillin, 0.1 μg/mL streptomycin and 10% fetal calf serum (FCS; all supplements from GIBCO). Cells were allowed to attach for six hours at 37°C, 5% CO₂, at which time the medium was replaced with 190 μL/well starvation medium (fresh medium containing 0.1% FCS). The cell plates were returned to the incubator until the next day. Prior to compound testing, appropriate dilutions of compounds were made in 96-well polypropylene plates. The initial dilution series began with the addition of 15 μL of a 4 mM compound stock solution in DMSO to 45 μL DMSO; the resulting concentration of 1 mM was diluted in a serial 1:4 fashion in DMSO to give concentrations of 1000, 250, 62.5, 15.63, 3.91, 0.98, 0.25 and 0 μM. In a separate 96-well plate, 20 μL of each compound dilution was then added to 80 μL of starvation medium to give compound concentrations of 200, 50, 12.5, 3.13, 0.78, 0.20, 0.049 and 0 μM in a final DMSO concentration of 20%. To dose cells, 10 μL of the various compound dilutions were added to the plates containing cells, to give final compound concentrations of 10, 2.5, 0.63, 0.16, 0.039, 0.01, 0.002 and 0 μM in 1% DMSO. Cell plates were allowed to incubate with compounds for 60 minutes at 37°C, 5% CO₂. To activate the chimeric receptors, recombinant EGF (Sigma) was added to a final concentration of 200 ng/mL, and plates were incubated for an additional 10 minutes at 37°C, 5% CO₂. Medium was then removed, and the cells were fixed for 5 minutes on ice with 100 μL/well cold methanol containing 200 μM NaVO₄. The fixative was removed and plates were allowed to dry at ambient temperature. Phosphotyrosine levels were measured in a time-resolved immunoassay with DELFIA Eu-N¹-

labeled Anti-Phosphotyrosine Antibody (PT66) from Perkin Elmer™. The antibody was diluted to a final concentration of 0.5 µg/mL in DELFIA Assay Buffer (Perkin Elmer™), and 100 µL/well was added for 60 minutes at ambient temperature with shaking. The antibody solution was removed, and plates were washed six times using 300 µL/well DELFIA Wash Buffer (Perkin Elmer™). After the final wash, 100 µL/well of DELFIA Enhancement Solution (Perkin Elmer™) was added to each well. The DELFIA Enhancement Solution (Perkin Elmer™) acts to dissociate the Europium ions, which form highly fluorescent chelates. After incubation at ambient temperatures for 5 minutes with shaking, the plates are read on a Victor 2 Multilabel HTS Counter (Perkin Elmer™). The background signal from mock-stimulated wells is subtracted from the EGF-stimulated wells, and IC₅₀ values are calculated.

The *in vitro* activity of the compounds of formula 1 in inhibiting the TrkA receptor may be determined by the following procedure.

The ability of the compounds of the present invention to inhibit tyrosine kinase activity of TrkA may be measured using a recombinant enzyme in an assay that measures the ability of compounds to inhibit the phosphorylation of the exogenous substrate, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). The kinase domain of the human NGF/TrkA receptor is expressed in Sf9 insect cells as a glutathione S-transferase (GST)-fusion protein using the baculovirus expression system. The protein is purified from the lysates of these cells using glutathione agarose affinity columns. The enzyme assay is performed in 96-well plates that are coated with the PGT substrate (1.0ug PGT per well). The final concentration of ATP in the plates is 40 µM. Test compounds are first diluted in dimethylsulfoxide (DMSO) and then serial-diluted in a 96-well plate. When added to the PGT plates, the final concentration of DMSO in the assay is 0.08%. The recombinant enzyme is diluted in phosphorylation buffer (50mM HEPES, pH 7.4, 0.14M NaCl, 2.2mM MgCl₂, 2.5mM MnCl₂, 0.1mM DTT, 0.2mM Na₃VO₄). The reaction is initiated by the addition of the recombinant enzyme to the ATP and to the test compounds. After a 30 minute incubation at room temperature with shaking, the reaction is stopped with 0.5M EDTA, pH 8.0, and then aspirated. The plates are washed with wash buffer (1X imidazole wash buffer). The amount of phosphorylated PGT is quantitated by incubation with a HRP-conjugated (HRP is horseradish peroxidase) PY-54 antibody (Transduction Labs), developed with ABTS substrate, and the reaction is quantitated on a Wallac Victor² plate reader at 405nm. Inhibition of the kinase enzymatic activity by the test compound is detected as a reduced absorbance, and the concentration of the compound that is required to inhibit the signal by 50% is reported as the IC₅₀ value for the test compound.

To measure the ability of the compounds to inhibit TrkA tyrosine kinase activity for the full length protein that exists in a cellular context, the porcine aortic endothelial (PAE) cells transfected with the human TrkA may be used. Cells are plated and allowed to attach to 96-well dishes in the same media (Ham's F12) with 10% FBS (fetal bovine serum). Test compounds, dissolved in DMSO, are serial-diluted in 96-well assay blocks with serum free

media containing 0.1% fatty-acid free bovine serum albumin (BSA). The cells are then washed, re-fed with serum free media with and without test compounds, and allowed to incubate for 2 hr. At the end of the 2 hr. incubation, NGF (150 ng/ml final) is added to the media for a 10 minute incubation. The cells are washed and lysed in Tris-lysis buffer (50mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 10% glycerol, 2mM Na₃VO₄, 0.5mM EDTA, complete protease inhibitor cocktail tablets without EDTA). TBS is used as a diluter solution to mix the cell lysates. The extent of phosphorylation of TrkA is measured using an ELISA assay. The black, Maxisorb 96-well plates are custom-coated with goat anti-rabbit antibody (Pierce). The Trk(C-14)sc-11 antibody (Santa Cruz) at 0.4 µg/well is bound to the plates for 2 hr. In SuperBlock Blocking Buffer in TBS (Pierce). Any unbound antibody is washed off the plates prior to addition of the cell lysate. After a 2 hr. incubation of the lysates with the Trk(C-14)sc-11 antibody, the TrkA associated phosphotyrosine is quantitated by development with the HRP-conjugated PY54 antibody and SuperSignal ELISA Femto substrate (Pierce). The ability of the compounds to inhibit the NGF-stimulated autophosphorylation reaction by 50%, relative to NGF-stimulated controls, is reported as the IC₅₀ value for the test compound.

The *in vitro* activity of the compounds of formula 1 in inhibiting the TrkB receptor may be determined by the following procedure.

The ability of the compounds of the present invention to inhibit tyrosine kinase activity of TrkB may be measured using a recombinant enzyme in an assay that measures the ability of compounds to inhibit the phosphorylation of the exogenous substrate, polyGluTyr (PGT, SigmaTM, 4:1). The kinase domain of the human BDNF/TrkB receptor is expressed in Sf9 insect cells as a glutathione S-transferase (GST)-fusion protein using the baculovirus expression system. The protein is purified from the lysates of these cells using glutathione agarose affinity columns. The enzyme assay is performed in 96-well plates that are coated with the PGT substrate (1.0ug PGT per well). The ATP is diluted in phosphorylation buffer (50mM HEPES, pH 7.4, 0.14M NaCl, 0.58mM MnCl₂, 0.1mM DTT, 0.2mM Na₃VO₄). The final concentration of ATP in the plates is 300uM. Test compounds are first diluted in dimethylsulfoxide (DMSO) and then serial-diluted in a 96-well plate. When added to the PGT plates, the final concentration of DMSO in the assay is 0.06%. The recombinant enzyme is diluted in phosphorylation buffer without MnCl₂. The reaction is initiated by the addition of the recombinant enzyme to the ATP and to the test compounds. After a 2.5 hr. incubation at 30°C with shaking, the reaction is stopped with 0.5M EDTA, pH 8.0, and then aspirated. The plates are washed with wash buffer (1X imidazole wash buffer). The amount of phosphorylated PGT is quantitated by incubation with a HRP-conjugated antiphosphotyrosine antibody, developed with ABTS substrate, and the reaction is quantitated on a Wallac Victor² plate reader at 405nm. Inhibition of the kinase enzymatic activity by the test compound is detected as a

-57-

reduced absorbance, and the concentration of the compound that is required to inhibit the signal by 50% is reported as the IC_{50} value for the test compound.

To measure the ability of the compounds to inhibit TrkB tyrosine kinase activity for the full-length protein that exists in a cellular context, the porcine aortic endothelial (PAE) cells transfected with the human TrkB may be used. Cells are plated and allowed to attach to 96-well dishes in the same media (Ham's F12) with 10% FBS (fetal bovine serum). Test compounds, dissolved in DMSO, are serial-diluted in 96-well assay blocks with serum free media containing 0.1% fatty-acid free bovine serum albumin (BSA). The cells are then washed, re-fed with serum free media with and without test compounds, and allowed to incubate for 2 hr. At the end of the 2 hr. incubation, BDNF (100 ng/ml final) is added to the media for a 10 minute incubation. The cells are washed and lysed in Tris-lysis buffer (50mM Tris, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 10% glycerol, 2mM Na_3VO_4 , 0.5mM EDTA, complete protease inhibitor cocktail tablets without EDTA). TBS is used as a diluter solution to mix the cell lysates. The extent of phosphorylation of TrkB is measured using an ELISA assay. The black, Maxisorb 96-well plates are custom-coated with goat anti-rabbit antibody (Pierce). The α -Trk(C-14)sc-11 antibody (Santa Cruz) at 0.4 μ g/well is bound to the plates for 2 hr. in SuperBlock Blocking Buffer in TBS (Pierce). Any unbound antibody is washed off the plates prior to addition of the cell lysate. After a 2 hr. incubation of the lysates with the Trk(C-14)sc-11 antibody, the TrkB associated phosphotyrosine is quantitated by development with a HRP-conjugated antiphosphotyrosine antibody and SuperSignal ELISA Femto substrate (Pierce). The ability of the compounds to inhibit the BDNF-stimulated autophosphorylation reaction by 50%, relative to BDNF-stimulated controls, is reported as the IC_{50} value for the test compound.

Administration of the compounds of the present invention (hereinafter the "active compound(s)") can be effected by any method that enables delivery of the compounds to the site of action. These methods include oral routes, intraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.

The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration and the judgement of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.05 to about 7 g/day, preferably about 0.2 to about 2.5 g/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compound may be applied as a sole therapy or may involve one or more other anti-tumor substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-(N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-8-ylmethyl)-N-methylamino)-2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitor; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as NolvadexTM (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as CasodexTM (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-trifluoromethyl) propionanilide). Such conjoint treatment may be achieved by way of simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment.

The pharmaceutical composition may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulations, solution, and suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. The pharmaceutical composition will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound according to the invention as an active ingredient. In addition, it may include other medicinal or pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms can be suitably buffered, if desired.

Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic solvents. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus for oral administration, tablets containing various excipients, such as citric acid may be employed together with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates and with binding agents such as sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials, therefore, include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or emulsions are desired for oral administration the active compound therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matters or dyes and, if desired, emulsifying agents or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin, or combinations thereof.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. For example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA., 15th Edition (1975).

- 5 The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations.

- 10 Detailed analytical and preparative HPLC chromatography methods referred to in the preparations and examples below are outlined as follows.

- 15 Analytical HPLC method 1, 2 and 3: Gilson HPLC equipped with a diode array detector and a MetaChem Polaris 5 μ m C18-A 20 x 2.0mm column; peak detection reported usually in total intensity chromatogram and 210 nm wavelength; solvent A: water with 2% acetonitrile and 0.01% formic acid, solvent B: acetonitrile with 0.05% formic acid; flow rate at 1 mL/min.

Method 1 gradient: 5% to 20% solvent B in 1 min., ramp up to 100% solvent B at 2.25 min., stay at 100% B until 2.5 min., and back to 5% B at 3.75 min.

Method 2 gradient: 5% to 20% solvent B in 1.25 min., ramp up to 50% at 2.5 min., and up to 100% B at 3.25 min., stay at 100% B until 4.25 min., and back to 5% B at 4.5 min.

- 20 Method 3 gradient: stay at 0% solvent B until 1.0 min., ramp up to 20% at 2.0 min., up to 100% B at 3.5 min., back to 0% B at 3.75 min.

- 25 Analytical HPLC method 4: Hewlett Packard-1050 equipped with a diode array detector and a 150 x 4 mm Hewlett Packard ODS Hypersil column; peak detection reported at 254 and 300 nm wavelength; solvent A: water with ammonium acetate / acetic acid buffer (0.2 M), solvent B: acetonitrile; flow rate at 3 mL/min.

Method 4 gradient: 0% to 100% B in 10 min., hold at 100% B for 1.5 min.

- 30 Preparative HPLC method: Shimadzu HPLC equipped with a diode array detector and a Waters Symmetry or Extera C8 column, 19 x 50 mm or 30 x 50 mm; peak detection reported usually at 210 nm wavelength; solvent A: water with 2% acetonitrile and 0.1% formic acid, solvent B: acetonitrile with 0.1% formic acid; flow rate between 18 to 40 mL/min.

 General preparative HPLC gradient methods are usually a linear 0 to 5% B to 100% B over 10 to 25 min. Special gradient methods with a narrower gradient window, customized using methods familiar to those skilled in the art, are used for some compounds.

Example 1

1A. 4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

NaH (3.8 g, 95.3 mmol) was added to a solution of 4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (10 g, 63.5 mmol) in DMF (50 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, then warmed to room temperature. At this time Cyclopentylbromide (18.9 g, 127 mmol) was added and the reaction was heated to 80 °C. After 4 h the reaction was cooled to 0 °C and quenched with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with water (1 x), dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by flash column chromatography (Hexanes/Ethyl acetate 9:1) afforded the title compound as a clear oil (10.6 g, 75 %). MS: 222.1/224.1 (MH⁺); HPLC Rf: 5.77 min. (HPLC method 4).

Similar alkylation procedures were also employed using Cs₂CO₃ or K₂CO₃ as the base, or using the Mitsunobu condition.

1B. 5-Bromo-4-chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

N-Bromosuccinimide (15.4 g, 86.8 mmol) was added to a solution of 4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (15.4 g, 69.5 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL). After 12 h the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by flash column chromatography (hexanes/ethyl acetate 9:1) afforded the title compound as a white solid (12.8 g, 81%). MS: 300.1/302.0/304.1 (MH⁺); HPLC Rf: 6.68 min. (HPLC method 4).

1C. (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-nitro-phenyl)-methanone

n-BuLi (22 mL, 2.5 M in Hexane, 55.0 mmol) was added dropwise to a solution of 5-Bromo-4-chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (15.0 g, 50.0 mmol) in THF (200 mL) at -78 °C. After 1h the resulting solution was added via cannula to a solution of 3-Nitrobenzoyl Chloride in THF (100 mL) at -78 °C. After 30 min the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 200 mL). The THF was concentrated off under reduced pressure and the resulting organic layer was diluted with EtOAc. The organic layer was washed with 1N NaOH (2 x) and water (1 x) then dried over Na₂SO₄ and concentrated. Recrystallization from EtOAc afforded the title compound as a white solid (12.1 g, 65%). MS: 371.2/373.1 (MH⁺); HPLC Rf: 6.59 min. (HPLC method 4).

1D. (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-nitro-phenyl)-methanone

A solution of (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-nitro-phenyl)-methanone (11.3 g, 30.5 mmol) and NH₄OH (200 mL) in 1,4-Dioxane (300 mL) was heated to 50 °C in a pressure reactor. After 2 h the reaction was concentrated under

reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with water. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated to afford the title compound as a yellow solid (10.37 g, 97%). MS: 352.1 (MH⁺); HPLC Rf: 5.56 min. (HPLC method 4).

1E. (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone

5 Fe (8.24 g, 147.55 mmol) was added to a solution of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-nitro-phenyl)-methanone (10.37 g, 29.51 mmol) and NH_4Cl (6.31 g, 118.0 mmol) in 1,4-Dioxane (200 mL), EtOH (150 mL), and water (100 mL). The resulting suspension was heated to reflux for 2 h, at this time the reaction was cooled to room
10 temperature then filtered through celite eluting with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO_4 and concentrated to afford the title compound as a yellow solid (9.48 g, 100%). MS: 322.3 (MH⁺); HPLC Rf: 4.55 min. (HPLC method 4).

Example 2

15 (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(2-amino-phenyl)-methanone

The title compound was prepared from 2-Nitrobenzoyl chloride and 5-Bromo-4-chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine by procedures analogous to those described for the preparation of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone. MS: 322.3 (MH⁺); HPLC Rf: 5.52 min. (HPLC method 4).

20

Example 3

(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(4-amino-phenyl)-methanone

The title compound was prepared from 4-Nitrobenzoyl chloride and 5-Bromo-4-chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine by procedures analogous to those described for the
25 preparation of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone. MS: 322.3 (MH⁺); HPLC Rf: 4.45 min. (HPLC method 4).

Example 4

30 N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-4-fluorobenzenesulfonamide

2-Chloro-4-fluorobenzenesulphonyl chloride (85.7 mg, .37 mmol) was added to a solution of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone (80 mg, 0.25 mmol) in pyridine (3 mL). The resulting solution was heated to 120 °C for 3 h. The reaction was quenched with water and concentrated. The residue was
35 dissolved in EtOAc and washed with 1N NaOH (1 x) and water (1 x). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by flash column chromatography

(CH₂Cl₂/MeOH 98:2) afforded the title compound as a white solid (32 mg, 25%). MS: 514.1/516.1 (MH⁺); HPLC Rf: 6.12 min. (HPLC method 4).

Examples 5-24

5 Example 5 - 24 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 4.

Example	Compound Name	MH ⁺	HPLC	
			Rf (min)	method
5	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide	496.0/498.0	5.93	4
6	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide	498.0	5.88	4
7	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide	498.0	5.88	4
8	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-dichloro-benzenesulfonamide	530.0	6.12	4
9	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide	514.1/516.1	6.12	4
10	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide	530.0/531.9	6.18	4
11	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-6-methyl-benzenesulfonamide	510.0/512.1	6.10	4
12	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-methanesulfonamide	400.1	4.82	4
13	N-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide	530.0/532.1	6.18	4

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
14	N-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide	498.1/498.1	6.04	4
15	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide	498.1	5.85	4
16	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide	498.1	5.32	4
17	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide	514.0/516.1	5.89	4
18	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide	529.9/531.8	5.95	4
19	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide	498/498;322.2	5.86	4
20	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-methanesulfonamide	400.2	4.57	4
21	N-[3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-methanesulfonamide	438.1	5.15	4
22	N-[3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-benzenesulfonamide	500.2	6.05	4
23	N-[3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide	567.8/569.8	6.50	4
24	5-Bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	574.9/576.8	5.86	4

Example 25

1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea

2,6-Difluorophenyl isocyanate (36.1 mg, 0.233 mmol) was added to a solution of (4-
5 Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone (50 mg,
0.15 mmol) in pyridine (3 mL). The resulting solution was heated to 90 °C for 3 h. The
reaction was quenched with water and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc
and washed with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated.
Purification by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) afforded the title compound
10 as a yellow solid (21 mg, 28%). MS: 477.2/322.2 (MH⁺); HPLC R_f: 5.66 min. (HPLC method
4).

Examples 26 - 38

Examples 26 - 38 listed in the following table were prepared using procedures
15 analogous to those described in Example 25.

Example	Compound Name	MH ⁺	HPLC	
			R _f (min)	method
26	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea	477.1/322.2	6.41	4
27	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	475.1/477.2	6.78	4
28	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea	477.2/322.2	5.66	4
29	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-ethyl-urea	393.2/322.2	4.64	4
30	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-dichloro-pyridin-4-yl)-urea	510.0	6.42	4
31	1-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	475.2/477.2;322.2	6.12	4

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
32	1-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea	477.1/322.1	6.13	4
33	1-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	475.1/477.1	6.36	4
34	1-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea	477.2/322.3	5.44	4
35	1-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea	477.2/322.3	6.06	4
36	1-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-urea	489.1/491.2;322.2	5.88	4
37	1-[3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-3-ethyl-urea	431.2	4.81	4
38	1-[3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	513.1/515.1	6.32	4

Example 39

N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzamide

5 2,6-difluorobenzoyl chloride (82.1 mg, 0.47 mmol) was added added to a solution of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone (100 mg, 0.31 mmol) in pyridine (3 mL). The resulting solution was heated to 120 °C for 1 h at this time the reaction was quenched with water and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc and washed with 1N NaOH and water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and
10 concentrated. Purification by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) afforded the title compound as a white solid (105 mg, 73%). MS: 462.2 (MH⁺); HPLC Rf: 5.70 min. (HPLC method 4).

Examples 40-47

Examples 40-47 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 39.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
40	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluorobenzamide	482.1	6.27	4
41	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chlorobenzamide	480.1/482.1	6.08	4
42	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluorobenzamide	482.2	5.70	4
43	N-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chlorobenzamide	480.1/482.1	5.88	4
44	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chlorobenzamide	480.1/482.1;322.2	5.89	4
45	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluorobenzamide	482.1/322.2	5.11	4
46	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluorobenzamide	481.9	6.02	4
47	N-[3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-acetamide	402.2	4.65	4

5

Example 48

(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-(2,5-difluorobenzylamino)-phenyl)-methanone

2,5-difluorobenzaldehyde (88.1 mg, 0.62 mmol) was added to a solution of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone (100 mg, 0.31 mmol) and AcOH (18.6 mg, 0.31 mmol) in MeOH (10 mL). After 5 min NaCNBH₃ was added.

10

After 3 h the reaction was quenched with 1N NaOH. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) afforded the title compound as a white solid (80 mg, 58%). MS: 448.1 (MH⁺); HPLC R_f: 6.59 min. (HPLC method 4).

Examples 49-56

Examples 49-56 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 48.

Example	Compound Name	MH ⁺	HPLC	
			R _f (min)	method
49	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[3-(2,6-difluoro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1	6.59	4
50	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[3-(2,5-difluoro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1	6.58	4
51	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[3-(2-chloro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1/448.1	6.94	4
52	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[2-(2-chloro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.2/448.2	7.80	4
53	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[2-(2,5-difluoro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1	7.32	4
54	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[4-(2,5-difluoro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1	6.48	4
55	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[4-(2-chloro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1/448.1	6.88	4
56	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[4-(2,6-difluoro-benzylamino)-phenyl]-methanone	448.1	6.48	4

Example 57

N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide

5 To a mixture of 0.062 mmole of the substrate and 400 uL pyridine was added 0.093 to 0.186 mmole of a sulfonyl chloride. The resulting mixture was shaken at 100 °C for 2 to 14 hours. Pyridine was removed in vacuo and the residue dissolved in 2 mL of DMSO and purified using reverse phase preparative HPLC to furnish the title compound as an off white solid (18 mg, 59%). MS: 498.2 (MH+); HPLC Rf: 1.9 min. (HPLC method 2).

10

Examples 58-132

Examples 58-132 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 57.

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
58	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-methanesulfonyl-methanesulfonamide	477.2	1.5	2
59	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	529.2	2.0	2
60	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide	489.2	2.5	2
61	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonamide	525.2	2.5	2
62	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(3,5-dichlorophenyl)-methanesulfonamide	543.2	2.6	2
63	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(3,4-dichlorophenyl)-methanesulfonamide	543.2	2.5	2
64	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide	545.2	2.5	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
65	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide	545.3	2.6	2
66	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-phenoxy-benzenesulfonamide	553.4	2.7	2
67	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenoxy-benzenesulfonamide	553.3	2.8	2
68	5-Dimethylamino-naphthalene-1-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	554.4	2.8	2
69	5-Chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	565.2	2.8	2
70	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide	554.4	2.4	2
71	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide	554.4	2.0	2
72	4-Benzenesulfonyl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	607.3	2.5	2
73	5-Benzenesulfonyl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	607.3	2.5	2
74	2-Trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	612.4	2.4	2
75	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-(pyridin-3-yloxy)-benzenesulfonamide	554.4	2.3	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
76	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-cyano-benzenesulfonamide	486.2	1.8	2
77	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide	489.2	2.5	2
78	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide	491.1	2.3	2
79	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-dimethoxy-benzenesulfonamide	521.4	2.2	2
80	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methanesulfonyl-benzenesulfonamide	539.3	2.1	2
81	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methoxy-4-methyl-benzenesulfonamide	505.3	2.3	2
82	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methanesulfonyl-benzenesulfonamide	539.3	2.3	2
83	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide	493.4	2.4	2
84	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-4-methoxy-benzenesulfonamide	509.3	2.4	2
85	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	529.3	2.5	2
86	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(4-fluorophenyl)-methanesulfonamide	493.4	2.3	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
87	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide	509.2	2.8	2
88	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	529.3	2.6	2
89	1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	493.4	2.1	2
90	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide	509.3	2.8	2
91	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-benzenesulfonamide	495.1	2.5	2
92	Naphthalene-1-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	511.3	2.5	2
93	2-Oxo-2H-chromene-6-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	529.3	2.2	2
94	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide	497.1	2.5	2
95	Naphthalene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	511.3	2.5	2
96	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide	497.3	2.4	2
97	Quinoline-8-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	512.3	2.3	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
98	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-dichloro-benzenesulfonamide	529.3	2.6	2
99	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-difluoro-benzenesulfonamide	497.3	2.4	2
100	Isoquinoline-5-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	512.3	2.2	2
101	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	529.3	2.7	2
102	5-Chloro-thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	501.3	2.5	2
103	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide	513.3	2.5	2
104	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide	529.3	2.6	2
105	4-Acetyl-N-[3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-benzenesulfonamide	503.3	2.3	2
106	N-[4-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]sulfamoyl]-phenyl]-acetamide	518.3	2.1	2
107	Biphenyl-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	537.4	2.7	2
108	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-propyl-benzenesulfonamide	503.4	2.8	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
109	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dimethoxy-benzenesulfonamide	521.3	2.3	2
110	Biphenyl-3-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	537.4	2.7	2
111	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide	545.1	2.6	2
112	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-isopropyl-benzenesulfonamide	503.3	2.6	2
113	Ethanesulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	413.2	2.0	2
114	1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	479.3	1.9	2
115	Propane-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	427.3	2.1	2
116	3,5-Dimethyl-isoxazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	480.3	2.3	2
117	Propane-1-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	427.3	2.1	2
118	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-cyano-benzenesulfonamide	486.3	2.3	2
119	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-benzenesulfonamide	461.2	2.3	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
120	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyano-benzenesulfonamide	486.3	2.3	2
121	1-Methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	485.3	1.9	2
122	2-Phenyl-ethanesulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	487.4	2.4	2
123	Thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	487.2	2.2	2
124	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-vinyl-benzenesulfonamide	487.3	2.5	2
125	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide	475.3	2.3	2
126	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-phenyl-methanesulfonamide	475.4	2.3	2
127	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide	475.3	2.4	2
128	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-methyl-benzenesulfonamide	475.2	2.4	2
129	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide	479.3	2.4	2
130	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide	479.2	2.3	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
131	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide	479.2	2.3	2
132	N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-chlorobenzenesulfonamide	495.2	2.5	2

Example 133

1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-benzyl)-urea

5 To a mixture of 0.062 mmole of the substrate and 500 uL pyridine was added 0.075 mmole of an isocyanate. The resulting mixture was shaken at 80 °C for 2 to 3 hours. Pyridine was removed *in vacu* and the residue dissolved in 2 mL of DMSO and purified using reverse phase preparative HPLC to furnish the title compound as an off white solid (21 mg, 65%). MS: 498 (MH+); HPLC Rf: 2.4 min. (HPLC method 2).

10

Examples 134-226

Examples 134-226 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 133.

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
134	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclopentyl-urea	432.3	2.2	2
135	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea	446.2	2.3	2
136	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-cyano-phenyl)-urea	465.3	2.4	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
137	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea	470.3	1.8	2
138	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-urea	482.3	2.0	2
139	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-urea	482.3	2.9	3
140	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-urea	440.2	2.9	3
141	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-3-yl-urea	446.2	2.7	3
142	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea	454.3	2.8	3
143	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea	454.3	2.8	3
144	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzyl-urea	454.3	2.7	3
145	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea	458.3	2.8	3
146	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea	458.3	2.8	3
147	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea	458.3	2.8	3

-77-

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
148	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea	465.3	2.8	3
149	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-cyano-phenyl)-urea	465.3	2.1	3
150	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzoyl-urea	468.4	2.8	3
151	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methyl-benzyl)-urea	468.4	2.8	3
152	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methyl-benzyl)-urea	468.4	2.8	3
153	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methyl-benzyl)-urea	468.4	2.8	3
154	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenethyl-urea	468.4	2.8	3
155	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-urea	468.4	2.9	3
156	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-urea	468.4	2.9	3
157	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-urea	468.4	2.9	3
158	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-urea	468.4	2.9	3

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
159	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea	468.4	2.9	3
160	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea	468.4	2.8	3
161	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethyl-phenyl)-urea	468.4	2.8	3
162	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-urea	468.4	2.9	3
163	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea	468.2	2.9	3
164	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea	470.2	2.8	3
165	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea	470.2	2.8	3
166	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-benzyl)-urea	472.3	2.7	3
167	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	472.3	2.9	3
168	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-benzyl)-urea	472.3	2.7	3
169	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea	472.3	2.9	3

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
170	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea	472.4	2.9	3
171	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-urea	474.3	2.7	3
172	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea	474.3	2.9	3
173	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea	474.3	2.9	3
174	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea	476.3	2.9	3
175	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea	476.4	2.9	3
176	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea	476.3	2.9	3
177	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-phenyl-cyclopropyl)-urea	480.4	2.8	3
178	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-urea	482.4	2.7	3
179	1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea	482.2	2.9	3
180	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-urea	482.3	3.0	3

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
181	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea	483.3	2.5	3
182	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-urea	484.3	2.8	3
183	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzyl)-urea	484.4	2.7	3
184	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea	484.4	2.8	3
185	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-urea	484.4	2.7	3
186	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea	484.4	2.9	3
187	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea	484.4	2.9	3
188	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-urea	488.4	2.8	3
189	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea	488.4	2.9	3
190	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-benzyl)-urea	488.4	2.8	3
191	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-5-methyl-phenyl)-urea	488.4	2.8	3

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
192	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-urea	489.1	2.0	2
193	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-urea	489.1	2.4	2
194	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea	489.3	2.8	2
195	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-naphthalen-2-yl-urea	491.2	2.5	2
196	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzo[b]thiophen-3-yl-urea	497.2	2.4	2
197	3-{3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido}-benzoic acid methyl ester	499.3	2.1	2
198	4-{3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido}-benzoic acid methyl ester	499.3	2.0	2
199	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethoxy-phenyl)-urea	501.3	2.0	2
200	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-urea	501.3	2.1	2
201	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethoxy-phenyl)-urea	501.3	2.1	2
202	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea	509.2	2.7	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
203	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-urea	509.3	2.1	2
204	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea	509.3	2.8	2
205	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dichloro-phenyl)-urea	509.2	2.7	2
206	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-methyl-2-trifluoromethyl-furan-3-yl)-urea	513.3	2.3	2
207	4-{3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido)-benzoic acid ethyl ester	513.4	2.8	2
208	3-{3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido)-benzoic acid ethyl ester	513.4	2.5	2
209	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-bromo-phenyl)-urea	521.2	2.7	2
210	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-urea	523.3	2.8	2
211	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dichloro-benzyl)-urea	523.3	2.8	2
212	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-urea	525.4	2.7	2
213	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-urea	527.2	2.3	2

-83-

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			Rf (min)	method
214	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-urea	527.2	2.3	2
215	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-6-trifluoromethyl-phenyl)-urea	527.3	2.0	2
216	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-urea	527.3	2.5	2
217	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-urea	527.3	2.4	2
218	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-benzyl-phenyl)-urea	531.2	2.7	2
219	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-benzyl-phenyl)-urea	531.4	2.8	2
220	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-phenoxy-phenyl)-urea	533.2	2.5	2
221	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-phenoxy-phenyl)-urea	533.0	2.4	2
222	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-urea	533.1	2.4	2
223	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-urea	541.2	2.5	2
224	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea	447.2	1.7	2

Example	Compound Name	MS	HPLC	
			R _f (min)	method
225	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluorobenzyl)-urea	473.1	1.9	2
226	1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea	483.1	1.9	2

Example 227

1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-carbamic acid phenyl ester

5 NaH (0.21 g, 5.1 mmol) was added to a solution of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone (1.5 g, 4.7 mmol) in THF (35 mL). After stirring for 1 h at room temperature, phenyl chloroformate (0.82 g, 5.4 mmol) was added. The resulting reaction mixture was stirred for an additional 3.5 h, quenched with water (15 mL), and extracted with ethyl acetate (3x25 mL). The combined organic extracts were
10 washed with saturated sodium bicarbonate (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in *vacuo*. The crude reaction mixture was triturated (CH₂Cl₂) and filtered to afford the title compound as a white solid (1.78 g, 87%). MS: 442.3 (MH⁺); HPLC R_f: 2.5 min. (HPLC method 2).

15

Example 228

1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclopropyl-urea

 Cyclopropyl amine (130 mg, 2.3 mmol) was added to a solution of [3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-carbamic acid phenyl ester (50
20 mg, 0.11 mmol) in THF (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and concentrated in *vacuo*. Purification by flash column chromatography (silica, 4:96→15:85 MeOH:CH₂Cl₂) provided the title compound as a pale yellow solid (44 mg, 95%). MS: 405.2 (MH⁺); HPLC R_f: 4.73 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

25

Examples 229-238

Examples 229-238 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 228.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf(min)	method
229	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclobutyl-urea	419.3	5.31	4
230	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclopropylmethyl-urea	419.3	5.28	4
231	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methyl-cyclohexyl)-urea	460.9	1.8	2
232	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-piperidin-4-yl-urea	448.1	3.91	4
233	[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea	385.2	4.03	4
234	3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-1-benzyl-1-methyl-urea	469.6	6.15	4
235	Piperidine-1-carboxylic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	433.5	5.63	4
236	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-pyridin-4-ylmethyl-urea	456.5	4.48	4
237	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-pyridin-4-yl-urea	442.5	4.78	4
238	Morpholine-4-carboxylic acid [3-(4-amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	435.5	4.60	4

Example 239

239A. 3-Iodo-N-methoxy-N-methyl-benzamide

A solution of 3-Iodo-benzic acid (5.0 g, 20.15 mmol), thionyl chloride (3.8 g, 30.2 mmol), and DMF (10 mL) in CH_2Cl_2 (100 mL) was heated to reflux for 3 h. The reaction was then concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL). O,N-Dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.16 g, 22.2 mmol) was added and the solution was cooled to 0 °C. N,N-diisopropylethylamine (2.8 g, 20.2 mmol) was added drop wise. The reaction was warmed to room temperature. After 4 h the reaction was quenched with water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (1x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Purification by flash column chromatography (hexanes/ethyl acetate 6:4) afforded the title compound as a white solid (3.69 g, 63%). MS: 291.8 (MH⁺); HPLC Rf: 4.87 min. (HPLC method 4).

239B. (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-Iodo-phenyl)-methanone

n-BuLi (3.65 mL, 2.5 M in hexanes, 9.14 mmol) was added dropwise to a solution of 5-Bromo-4-chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2.5 g, 8.31 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C. After 30 min a solution of 3-Iodo-N-methoxy-N-methyl-benzamide (2.29 g, 7.8 mmol) in THF (10 mL) was added. After 30 min the reaction was quenched with water and allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x). The combined organic layers were washed with water and dried over Na_2SO_4 . Recrystallization from MeOH afforded the title compound as a white solid (1.74 g, 49%). MS: 451.8/453.9 (MH⁺); HPLC Rf: 7.44 min. (HPLC method 4).

239C. Prop-2-ynyl-carbamic acid tert-butyl ester

Propargyl amine (9.8 g, 174.4 mmol) was added dropwise to a solution of di-tert-butyl dicarbonate (46.1 g, 211.0 mmol) in THF (70 mL). After 12 h the reaction was concentrated, the residue was dissolved in diethyl ether and washed with water (1 x) and brine (1 x). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , then concentrated to afford the title compound as a yellow oil (26 g, 97%).

239D. (3-{[3-(4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl}-carbamic acid tert-butyl ester

A solution of (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-Iodo-phenyl)-methanone (500 mg, 1.1 mmol), Prop-2-ynyl-carbamic acid tert-butyl ester (341 mg, 2.2 mmol), Copper iodide (21 mg, 0.11 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (77 mg, 0.11 mmol), and diisopropylamine (111 mg, 1.1 mmol) in THF (25 mL) was stirred at room temperature under N_2 . After 24 h the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the aqueous

-87-

layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by flash column chromatography (hexanes/ethyl acetate 7:3) afforded the title compound as a yellow solid (452 mg, 86 %). MS: 479.2/481.2 (MH⁺); HPLC Rf: 7.26 min. (HPLC method 4).

5

239E. {3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl}-carbamic acid tert-butyl ester

The title compound was prepared from {3-[3-(4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl}-carbamic acid tert-butyl ester (452 mg, 0.94 mmol) by a procedure analogous to that described for (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-nitro-phenyl)-methanone. MS: 460.3/360.3 (MH⁺); HPLC Rf: 6.45 min. (HPLC method 4).

239F. (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-[3-(3-amino-prop-1-ynyl)-phenyl]-methanone

HCl (g) was introduced into a solution of {3-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonyl)-phenyl]-prop-2-ynyl}-carbamic acid tert-butyl ester (421 mg, 0.92 mmol) in MeOH (50 mL). After 5 min the reaction was concentrated to afford the title compound as a brown solid (376 mg, 100 %). MS: 360.2 (MH⁺); HPLC Rf: 4.05 min. (HPLC method 4).

Example 240

240A. (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(4'-dimethylamino-biphenyl-3-yl)-methanone

A solution of (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-iodo-phenyl)-methanone (100 mg, 0.22 mmol), 4-(dimethylamino)Phenyl boronic acid (42.9 mg, 0.26 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7.7 mg, 0.011 mmol), and K₂CO₃ (45.6 mg, 0.33 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) and water (0.5 mL) was heated to 80 °C. After 24 h the reaction was diluted with EtOAc and filtered through celite. The filtrate was washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated. Purification by flash column chromatography (hexanes/ethyl acetate 8:2) afforded the title compound as a white solid (46 mg, 47 %). MS: 445.1/447.1 (MH⁺); HPLC Rf: 8.05 min. (HPLC method 4).

240B. (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(4'-dimethylamino-biphenyl-3-yl)-methanone

A solution of (4-Chloro-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(4'-dimethylamino-biphenyl-3-yl)-methanone ((40 mg, 0.089 mmol) and NH₄OH (2 mL) in 1,4-dioxane (2 mL) was heated to 50 °C in a sealed tube. After 12 h the reaction was

35

concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) to afford the title compound as a yellow solid (28 mg, 74%). MS: 428.0 (MH⁺); HPLC R_f: 7.38 min. (HPLC method 4).

5

Examples 241-246

Examples 241-246 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 240.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
241	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-furan-2-yl-phenyl)-methanone	373.2	6.52	4
242	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-benzofuran-2-yl-phenyl)-methanone	423.2	7.60	4
243	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-biphenyl-3-yl-methanone	383.2	6.85	4
244	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(4'-fluoro-biphenyl-3-yl)-methanone	401.2	7.04	4
245	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(2'-chloro-biphenyl-3-yl)-methanone	417.1/ 419.2	7.36	4
246	(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-iodo-phenyl)-methanone	433.1	6.62	4

10

Example 247

247A. 7-Cyclopentyl-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

15

To a pressure tube with dioxane (5 mL) was added 4-Chloro-7-cyclopentyl-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, then ammonia hydroxide (5 mL). The pressure tube was sealed and heated at 120C overnight. All solvents were removed via reduced pressure, and the residue were purified through flash column (methylene chloride/methanol : 97/3). The product was obtained as a white solid (300 mg, 92%). MS: 329.1 (MH⁺); HPLC R_f: 5.018 min.; HPLC purity: 99%.

247B. (3-Mercapto-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a round-bottom flask with acetone (8 mL) was added 3-Amino-benzenethiol (501 mg, 4 mmole) and di-tert-butyl dicarbonate (1.75 gram, 8 mmole) and 3 mL of saturated sodium bicarbonate. The resulting solution was stirred at room temperature overnight, and then extracted with EtOAc (150 mL) and 1 N HCl (100 mL). The organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Purification through flash column (EtOAc/Hexanes:1/3) afforded the product as a clean colorless oil (730 mg, 81%). MS: 226.1 (MH⁺); HPLC Rf: 6.152 min.; HPLC purity: 98%.

10

247C. [3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester

To a round bottom flask with DMF (5 mL), was added 7-Cyclopentyl-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine, CuI, N-methylmorpholine and (3-Mercapto-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester. The reaction was heated at 110°C overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was extracted with EtOAc (80 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (80 mL). The organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Purification through flash column afforded the product as a light yellow solid (108 mg, 85%). MS: 426.1 (MH⁺); HPLC Rf: 6.332 min.; HPLC purity: 96%.

20

247D. 5-(3-Amino-phenylsulfanyl)-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine

To a solution of [3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester (108 mg, 0.25 mmole) in a mixture of MeOH and Methylene Chloride (4 mL / 2 mL) was bubbled through HCl gas for 20 minutes. The resulting solution was stirred for 20 minutes at room temperature. Then the reaction mixture was extracted with EtOAc (50 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (50 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The title compound was obtained as a yellow solid (79 mg, 96%). MS: 326.2 (MH⁺); HPLC Rf: 5.332 min.; HPLC purity: 90%.

30

247E. 1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea

To a round-bottom flask with pyridine (3 mL) was added 5-(3-Amino-phenylsulfanyl)-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine (16.3 mg, 0.05 mmole) and 1,3-Difluoro-2-isocyanato-benzene (15.5 mg, 0.1 mmole). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and extracted with EtOAc (40 mL) and water (40 mL). The organic layer

35

-90-

was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. Purification through flash column (methylene chloride/methanol: 96/4) gave the title compound as a light yellow solid (9.8 mg, 41%). MS: 481.1 (MH⁺); HPLC R_f: 7.559 min.; HPLC purity: 96%.

5

Examples 248-252

Examples 248 - 252 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 247.

Example	Compound Name	MH ⁺	HPLC	
			R _f (min)	method
248	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea	481.1	7.559	4
249	1-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea	481.1	7.813	4
250	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-2,6-difluorobenzenesulfonamide	502.1	6.231	4
251	1-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea	481.2	7.581	4
252	1-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea	481.1	7.572	4

Examples 253-256

10

Examples 253-256 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 4 and Example 247E as the starting material.

Example	Compound Name	MH ⁺	HPLC	
			R _f (min)	method
253	N-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-2,6-difluorobenzenesulfonamide	502.1	5.972	4

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
254	N-[2-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-2,4-difluorobenzenesulfonamide	502.1	5.982	4
255	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-2,6-difluorobenzenesulfonamide	502.1	6.231	4
256	N-[4-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylsulfanyl)-phenyl]-2,4-difluorobenzenesulfonamide	502.1	6.237	4

Example 257

257A. 4-Chloro-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

(Bromomethyl)cyclopropane (7.6 mL, 78 mmol) was added to a solution of 4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (10.0 g, 65 mmol) and cesium carbonate (25.4 g, 78 mmol) in DMF (100 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature 12 h, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (silica, 1:9→2:8 EtOAc:hexanes) provided the title compound as a white solid (12.9 g, 95%). MS: 208.5 (MH⁺); HPLC R_f: 5.21 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

10

257B. (4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone

The title compound was prepared from 4-Chloro-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine by procedures analogous to those described for the preparation of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone. MS: 308.4 (MH⁺); HPLC R_f: 4.17 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

15

Examples 258-260

Examples 258-260 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 4 with Example 257B as the starting material.

20

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
258	Thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide	454.5	5.18	4
259	N-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide	517.4	6.01	4
260	N-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide	483	5.54	4

Examples 261-266

Examples 261-266 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 25 with Example 257B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
261	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	462	6.08	4
262	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea	441.5	5.85	4
263	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea	433.5	5.58	4
264	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methyl-benzyl)-urea	455.5	5.87	4
265	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	459.5	6.14	4
266	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea	459.5	6.02	4

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
267	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea	486.4	6.74	4
268	1-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea	483.5	6.19	4

Example 269

N-[3-(4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzamide

- 5 The title compound was prepared from (4-Amino-7-cyclopropylmethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone by procedures analogous to those described for the preparation of N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzamide. MS: 447 (MH⁺); HPLC R_f: 5.56 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

10

Example 270

270A. 4-Chloro-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

- Iodomethane (12.2 mL, 195 mmol) was added to a solution of 4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (15.0 g, 97.7 mmol) and cesium carbonate (47.7 g, 148.5 mmol) in DMF (200 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature 1 h, quenched with H₂O
15 (500 mL), and extracted with EtOAc (3x200mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (silica, 2:8→3:7 EtOAc:hexanes) provided the title compound as an off-white solid (15.4 g, 94%). MS: 188.5 (MH⁺); HPLC R_f: 3.45 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 96%.

20

270B. (4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone

- The title compound was prepared from 4-Chloro-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine by procedures analogous to those described for the preparation of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone. MS: 268.1 (MH⁺); HPLC R_f:
25 3.17 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 92%.

Examples 271-272

Examples 271-272 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 4 with Example 270B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
271	N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	477.3	5.63	4
272	N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide	444.4	5.04	4

5

Examples 273-274

Examples 273-274 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 25 with Example 270B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
273	1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea	423.4	5.37	4
274	1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	456.3	6.12	4

Example 275

10

275A. N-Methoxy-2,N-dimethyl-3-nitro-benzamide

15 Carbonyl diimidazole (9.8 g, 60.7 mmol) was added to a solution of 2-methyl-3-nitrobenzoic acid (10 g, 55 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) at 0C and stirred for 30 min. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 2h, and cooled to 0 C. N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride was added to the reaction mixture at 0 C, stirred for 30 min., and heated to 45 C for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, stirred for 12 h, and quenched with aqueous K₂CO₃ (10%, 200 mL). The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x200 mL) and the combined extracts were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (silica, 6:4

hexanes:EtOAc) provided the title compound a white solid (2.6 g, 21%). MS: 225 (MH⁺); HPLC R_f: 3.96 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 98%.

5 **275B. (4-Chloro-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(2-methyl-3-nitro-phenyl)-methanone**

n-Butyllithium (2.5 M in hexanes, 14.3 mmol) was added dropwise to a suspension of 5-Bromo-4-chloro-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (3.7 g, 13.6 mmol) and ethyl ether (75 mL), cooled to -78 C, and stirred for 1 h. N-Methoxy-2,N-dimethyl-3-nitro-benzamide (4.0 g, 17.7 mmol) was added to the reaction mixture, stirred for 2 h, quenched with aqueous
10 NH₄Cl (100mL), and extracted with EtOAc (3x100 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated in *vacuo*. Purification by flash column chromatography (silica, 3:7 EtOAc:hexanes) provided the title compound as an yellow solid (1.84 g, 38%). MS: 357.5 (MH⁺); HPLC R_f: 2.0 min. (HPLC method 2); HPLC purity: 100%.

15 **275C. (4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-2-methyl-phenyl)-methanone**

The title compound was prepared from (4-Chloro-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(2-methyl-3-nitro-phenyl)-methanone by procedures analogous to those described for the preparation of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone. MS: 310.1 (MH⁺); HPLC R_f: 1.3 min. (HPLC method 2); HPLC
20 purity: 100%.

Examples 276-281

Examples 276-281 listed in the following table were prepared using procedures
25 analogous to those described in Example 4 with Example 275C as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
276	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide	485	1.9	2
277	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	519.4	2.0	2
278	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide	486.5	1.8	2

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
279	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide	503	2.1	2
280	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide	519.4	2.2	2
281	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide	499	2.1	2

Examples 282-286

Examples 282-286 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 25 with Example 275C as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
282	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	498	2.1	2
283	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	484	2.0	2
284	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-isopropyl-urea	395.5	1.3	2
285	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea	488.4	2.2	2
286	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea	485.5	2.1	2

-97-

Example 287

(3-Amino-2-chloro-phenyl)-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-methanone

The title compound was prepared from 5-Bromo-4-chloro-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 2-Chloro-N-methoxy-N-methyl-3-nitro-benzamide by procedures analogous to those described for the preparation of (4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-2-methyl-phenyl)-methanone. MS: 330.3 (MH⁺); HPLC R_f: 1.6 min. (HPLC method 2); HPLC purity: 99%.

10

Examples 288-293

Examples 288-293 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 4 with Example 287 as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
288	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide	540	2.2	2
289	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide	505.4	2.0	2
290	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	539.8	2.1	2
291	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide	523.4	2.0	2
292	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide	519.4	2.0	2
293	N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide	507	2.0	2

Examples 294-299

15

Examples 294-299 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 25 with Example 287 as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
294	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	519	2.7	2
295	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-m-tolyl-urea	484	2.2	2
296	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea	519	2.7	2
297	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea	484.4	2.2	2
298	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-isopropyl-urea	416	1.5	2
299	1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea	486	2.3	2

Example 300

300A. 4-(4-Chloro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

5 Diethyl azodicarboxylate (14.4 g, 82.7 mmol) was added dropwise over a period of 1 h (exothermic) to a solution of 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (8.4 g, 41.4 mmol), 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (25.0 g, 124 mmol), and triphenyl phosphine (21.7 g, 82.7 mmol) in THF (500 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature 3 h and concentrated in *vacuo*. The crude reaction mixture was washed with
10 EtOAc, filtered, and concentrated in *vacuo*. Purification by flash column chromatography (silica, 5:95→15:85 EtOAc:hexanes) provided the title compound as a white solid (6.5 g, 93%), MS: 338 (MH⁺); HPLC R_f: 6.21 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 91%.

15 300B. 4-[4-Amino-5-(3-amino-benzoyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound was prepared from 4-(4-Chloro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester by procedures analogous to those described for the preparation of (4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-(3-amino-phenyl)-methanone. MS: 437.5 (MH⁺); HPLC R_f: 5.18 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

5

300C. 4-(4-Amino-5-[3-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-ureido]-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3,5-Dichlorophenyl isocyanate (0.28 g, 1.37 mmol) was added to a solution of 4-[4-amino-5-(3-amino-benzoyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.5 g, 1.15 mmol) in pyridine (13 mL). The reaction mixture was stirred at 75 °C for 4.5 h and room temperature for 12h in a sealed tube, quenched with H₂O (13 mL), and extracted with EtOAc (4x15 mL). The combined organic extracts were washed with CuSO₄ (3x15 mL), H₂O (20 mL), and brine (30 mL) and dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was triturated in CH₂Cl₂ and filtered to obtain the titled compound as a white solid (0.45 g, 63%). MS: 625.5 (MH⁺); HPLC R_f: 7.48 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

15

300D. 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea

A solution of TFA/CH₂Cl₂ (0.49 mL/3.5 mL) was added to a solution of 4-[4-amino-5-[3-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-ureido]-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.2 g, 0.32 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 12 h, and concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was quenched with H₂O (5 mL) and Na₂CO₃ (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (4x5 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the title compound as a yellow solid (0.16 g, 93%). MS: 525.5 (MH⁺); HPLC R_f: 5.35 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 84%.

20

25

300E. 1-[3-(4-Amino-7-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea

A solution of 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea (100 mg, 0.19 mmol) and acetaldehyde (8.4 mg, 0.19 mmol) in DMF/THF (20%, 10 mL) was stirred for 30 minutes at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (61 mg, 0.29 mmol) was added to the reaction mixture, stirred for 3.5 hours, and concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase preparative HPLC (HPLC method 2) provided the title compound as a white solid (11 mg, 10%). MS: 553.5 (MH⁺); HPLC R_f: 1.7 min. (HPLC method 2); HPLC purity: 100%.

35

Examples 301-309

Examples 301-309 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 300C-E with Example 300B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
301	1-{3-[4-Amino-7-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	615.5	2.8	2
302	4-(4-Amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ureido]-benzoyl}-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	588.6	2.5	2
303	1-{3-[4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	488.5	1.3	2
304	1-{3-[4-Amino-7-(1-isobutyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	581.5	1.7	2
305	1-{3-[4-Amino-7-(1-isobutyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	544.6	1.5	2
306	1-{3-[4-Amino-7-(1-cyclobutyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	542.6	1.4	2
307	1-{3-[4-Amino-7-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	518.6	0.9	2
308	1-{3-[4-Amino-7-(1-cyclobutyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	579.5	1.6	2
309	1-{3-[4-Amino-7-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	578.7	1.7	2

Example 310

1-[3-[4-Amino-7-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea

A solution of 1-[3-[4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea (100 mg, 0.19 mmol), HATU (73 mg, 0.19 mmol), and benzoic acid (24 mg, 0.19 mmol) in DMF (5 mL) was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase preparative HPLC (HPLC method 2) provided the title compound as a white solid (17 mg, 14%). MS: 629.5 (MH⁺); HPLC R_f: 2.5 min. (HPLC method 2); HPLC purity: 100%.

10

Examples 311-315

Examples 311-315 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 300C-D & 310 with Example 300B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
311	1-[3-[7-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea	567.5	2.1	2
312	1-[3-[4-Amino-7-(1-isobutyryl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	558.2	2.0	2
313	1-[3-[4-Amino-7-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	592.2	2.2	2
314	1-[3-[4-Amino-7-[1-(pyridine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	593.2	1.8	2
315	1-[3-[7-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	530.2	1.8	2

15

Example 316

4-(4-Amino-5-[3-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-ureido]-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide

A solution of 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea (50 mg, 0.091 mmol) and *t*-butyl isocyanate (9 mg, 0.091 mmol) in pyridine (2 mL) was stirred in a sealed tube for 4 hours at 40 C. The reaction mixture concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase preparative HPLC (HPLC method 2) provided the title compound as a white solid (18 mg, 31%). MS: 624.5 (MH⁺); HPLC R_f: 2.6 min. (HPLC method 2); HPLC purity: 100%.

Example 317

4-(4-Amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ureido]-benzoyl}-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide

4-(4-Amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ureido]-benzoyl}-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide was prepared using procedures analogous to those described in Example 300C-D & 316 with Example 300B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
317	4-(4-Amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ureido]-benzoyl}-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide	588.7	2.2	2

Example 318

1-[3-[4-Amino-7-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea

A solution of 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea (100 mg, 0.19 mmol) and methanesulfonylchloride (22 mg, 0.19 mmol) in DMF/CH₂Cl₂ (2/3, 5 mL) was stirred in a sealed tube for 1.5 hours at room temperature. The reaction mixture concentrated *in vacuo*. Purification by reverse phase preparative HPLC (HPLC method 2) provided the title compound as a white solid (21.8 mg, 19%). MS: 603.5 (MH⁺); HPLC R_f: 2.3 min. (HPLC method 2); HPLC purity: 100%.

Example 319

1-[3-[4-Amino-7-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea

1-[3-[4-Amino-7-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea was prepared using procedures

analogous to those described in Example 300C-D & 318 with Example 300B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			R _f (min)	method
319	1-[3-[4-Amino-7-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea	566.1	2.1	2

Example 320

5 320A. 4-[4-Amino-5-[3-(3,5-dichloro-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3,5-Dichlorophenyl sulfonylchloride (2.8 g, 11.5 mmol) was added to a solution of 4-[4-amino-5-(3-amino-benzoyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.5 g, 5.7 mmol) in pyridine (55 mL). The reaction mixture was stirred at 40 C for 12 h in
10 a sealed tube, quenched with H₂O (45 mL), and extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with CuSO₄ (3x150 mL), H₂O (200 mL), and brine (200 mL) and dried (MgSO₄), filtered, and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was filtered to obtain the titled compound as an off-white solid (1.5 g, 41%). MS: 646.5 (MH⁺); HPLC R_f: 6.95 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

15

 320B. N-[3-[4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide

The title compound was prepared from 4-[4-Amino-5-[3-(3,5-dichloro-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester by procedures analogous to those described for the preparation of 1-[3-[4-Amino-7-piperidin-4-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea.
20 MS: 546.5 (MH⁺); HPLC R_f: 4.91 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

Examples 321-324

Examples 321-324 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 300E with Example 320B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
321	N-{3-[4-Amino-7-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	538.5	6.20	4
322	N-{3-[4-Amino-7-(1-cyclobutyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	600	xx	2
323	N-{3-[4-Amino-7-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	574.5	1.6	2
324	N-{3-[4-Amino-7-(1-isobutyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	602.5	1.9	2

5

Examples 325-328

Examples 325-328 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 310 with Example 320B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
325	N-{3-[7-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	588.5	1.6	2
326	N-{3-[4-Amino-7-[1-(pyridine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	651.5	1.9	2
327	N-{3-[4-Amino-7-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	650.5	2.3	2

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
328	N-[3-[4-Amino-7-(1-Isobutyryl-piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonyl]-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide	616.5	2.1	2

Example 329

4-{4-Amino-5-[3-(3,5-dichloro-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide

5 4-{4-Amino-5-[3-(3,5-dichloro-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide was prepared using procedures analogous to those described in Example 316 with Example 320B as the starting material.

Example	Compound Name	MH+	HPLC	
			Rf (min)	method
329	4-{4-Amino-5-[3-(3,5-dichloro-benzenesulfonylamino)-benzoyl]-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl-amide	645.5	2.3	2

10 The following compounds were also prepared using the methods described in this application:

7-Cyclopentyl-5-(1H-Indol-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

15 5-[1-(2-Chloro-benzenesulfonyl)-1H-Indol-5-yl]-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

7-Cyclopentyl-5-[1-(2,6-difluoro-benzenesulfonyl)-1H-Indol-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

20 7-Cyclopentyl-5-[1-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-1H-Indol-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

7-Cyclopentyl-5-[1-(2,3-dichloro-benzenesulfonyl)-1H-Indol-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

7-Cyclopentyl-5-[1-(3-methoxy-benzenesulfonyl)-1H-indol-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

5 7-Cyclopentyl-5-[1-(2-fluoro-benzenesulfonyl)-1H-indol-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

7-Cyclopentyl-5-[1-(toluene-2-sulfonyl)-1H-indol-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

10 N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-3-methoxy-benzenesulfonamide;

20 N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide;

25 N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

30 5-(3-Amino-benzyl)-7-cyclopentyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamine;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

35 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-C-(3,5-dichloro-phenyl)-methanesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

25 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino]-4-trifluoromethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

30 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

35 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-
urea;

5 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-
urea;

10 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dichloro-benzyl)-
urea;

N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-
benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-
benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-
(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

20 N-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-
3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

25 N-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-
chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-
chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

30 N-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-
2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-
3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

35 1-[3-(4-Amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-
(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

Thiophene-2-sulfonic acid {3-[4-amino-7-(2-hydroxy-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-amide;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

10 N-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

N-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

15 1-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-m-tolyl-urea;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

25 N-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-{3-[4-Amino-7-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

30 1-{3-[4-Amino-7-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-{3-[4-Amino-7-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

N-{3-[4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl]-phenyl}-2,6-difluoro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-benzyl)-
urea;

5 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-
benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluoro-
benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(3,5-dichloro-
phenyl)-methanesulfonamide;

15 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-
urea;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-
phenyl)-urea;

20 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-
benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-
phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-benzyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-
methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-benzyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-
5-methyl-phenyl)-urea;

35 N-[3-(4-Amino-7-benzyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,3-dichloro-
benzenesulfonamide;

-111-

N-[3-(4-Amino-7-benzyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methyl-benzyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea;

10

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

25

1-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

5 N-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7-sec-butyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

25 N-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

30

1-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-cyclobutyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-cyano-benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-difluoro-benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethyl-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea;

45 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

50 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-urea;

55

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-propyl-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-butyl-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-3-yl-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-o-tolyl-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzyl-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-cyano-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzoyl-urea;

40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methyl-benzyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methyl-benzyl)-urea;

45 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-dimethyl-phenyl)-urea;

50 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-benzyl)-urea;

55 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-benzyl)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-benzyl)-urea;
- 5 1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;
- 10 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-benzyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-urea;
- 4-[3-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido)-benzoic acid methyl ester;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methylethyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-benzyl)-urea;
- 30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-5-methyl-phenyl)-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-urea;
- 40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 45 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-urea;
- 55

-117-

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-isopropyl-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea;
- 10 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-phenyl-methanesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 15 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-dichloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide;
- 20 Ethanesulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 25 1-Methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide;
- 30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-methyl-benzenesulfonamide;
- 35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 40 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 45 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-cyano-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyano-benzenesulfonamide;
- 50 2-Phenyl-ethanesulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide
- 55 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;

- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;
- 5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-chloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;
- 10 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- 15 4-Acetyl-N-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-benzenesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-isopropyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 25 Naphthalene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- Quinoline-8-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-tert-butyl-benzenesulfonamide;
- 35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dimethoxy-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-dimethoxy-benzenesulfonamide;
- 40 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-chloro-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonamide;
- 45 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 50 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-butoxy-benzenesulfonamide;
- 55 5-Isoxazol-3-yl-thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;

- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-methanesulfonamide;
- 5 Biphenyl-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methanesulfonyl-benzenesulfonamide;
- 10 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methanesulfonyl-benzenesulfonamide;
- 2-Naphthalen-1-yl-ethanesulfonic acid [3-(4-amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 15 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-5-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-2-hydroxy-benzenesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;
- 25 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-difluoro-benzenesulfonamide;
- 30 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dichloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- 35 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;
- 40 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-Isopropyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-propyl-urea;
- 45 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea;
- 55 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-o-tolyl-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-benzyl-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluorophenyl)-urea;
- 1 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluorophenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-cyanophenyl)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methylbenzyl)-urea;
- 3 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxyphenyl)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methoxyphenyl)-urea;
- 30 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methylphenyl)-urea;
- 40 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methylphenyl)-urea;
- 45 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chlorophenyl)-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-urea;
- 55 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-trifluoromethylphenyl)-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)-urea;
- 55 1-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-dichlorophenyl)-urea;

-121-

- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-methanesulfonamide;
- 5 Propane-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-benzenesulfonamide;
- 10 1-Methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- Thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 15 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-phenyl-methanesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-methyl-benzenesulfonamide;
- 25 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 30 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;
- 35 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 40 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-cyano-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-cyano-benzenesulfonamide;
- 45 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyano-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- 50 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;
- 55 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-methoxy-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(4-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-chloro-benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

20 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

25 N-[3-(4-Amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-C-(3,4-dichloro-phenyl)-methanesulfonamide.

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

30 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

40 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;

45 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea;

50 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

55 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dichloro-phenyl)-
urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-dichloro-phenyl)-
urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dichloro-phenyl)-
urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-
urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-
urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-
urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-
urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-
urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-
phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-
phenyl)-urea;
- 30 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-
phenyl)-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-
phenyl)-urea;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-
benzenesulfonamide;
- 40 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-
benzenesulfonamide;
- 45 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-
benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-chloro-
benzenesulfonamide;
- 50 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-difluoro-
benzenesulfonamide;
- 55 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-difluoro-
benzenesulfonamide;

- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- 5 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonamide;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-o-tolyl-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dichloro-phenyl)-urea;
- N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 25 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 30 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-(pyridin-3-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-Isopropyl-urea;
- 35 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-propyl-urea;
- 40 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-phenyl-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;
- 45 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-p-tolyl-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-o-tolyl-urea;
- 50 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-benzyl-urea;
- 55 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-fluoro-phenyl)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-fluoro-phenyl)-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-cyano-phenyl)-urea;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-cyano-phenyl)-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-methyl-benzyl)-urea;
- 25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2-methoxy-phenyl)-urea;
- 30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-methoxy-phenyl)-urea;
- 35 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-methoxy-phenyl)-urea;
- 40 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 45 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-chloro-phenyl)-urea;
- 50 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-chloro-phenyl)-urea;
- 55 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-
2-methoxy-phenyl]-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
methanesulfonamide;
- Propene-2-sulfonic acid [5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-
carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-amide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
benzenesulfonamide;

- 1-Methyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-amide;
- 5 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-C-phenyl-methanesulfonamide;
- 10 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-methyl-benzenesulfonamide;
- 15 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;
- 20 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;
- 25 1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-sulfonic acid [5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-amide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-cyano-benzenesulfonamide;
- 30 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2-cyano-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-cyano-benzenesulfonamide;
- 35 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- 40 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- 45 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 50 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-C-(4-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;
- 55 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-chloro-benzenesulfonamide;

- N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 5 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-C-(3,4-dichloro-phenyl)-ethanesulfonamide;
- Thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;
- 10 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-methyl-benzenesulfonamide;
- 15 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,3-dichloro-benzenesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,5-dichloro-benzenesulfonamide;
- 25 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-dichloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 30 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,6-dichloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-(pyridin-3-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 35 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-phenoxy-benzenesulfonamide;
- 40 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;
- 45 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 50 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenoxy-benzenesulfonamide;
- 55

N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;

15 N-[3-(4-Amino-7-(2,4-difluoro-benzenesulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;

20 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-benzenesulfonamide;

25 Thiophene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-amide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;

30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-C-phenyl-methanesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-methyl-benzenesulfonamide;

40 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;

45 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;

3,5-Dimethyl-isoxazole-4-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-amide;

50 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-cyano-benzenesulfonamide;

55 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;

- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;
- 5 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-methoxy-benzenesulfonamide;
- 10 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-C-(4-fluoro-phenyl)-methanesulfonamide;
- 15 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-chloro-benzenesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-C-(3,4-dichloro-phenyl)-methanesulfonamide;
- N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 25 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 30 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-4-(pyridin-3-yloxy)-benzenesulfonamide;
- 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-propyl-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-phenyl-urea;
- 40 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-p-tolyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-o-tolyl-urea;
- 45 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-benzyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;
- 55 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2-cyano-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-cyano-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-methyl-benzyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea;

40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea;

45 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;

1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-urea;

50 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

55

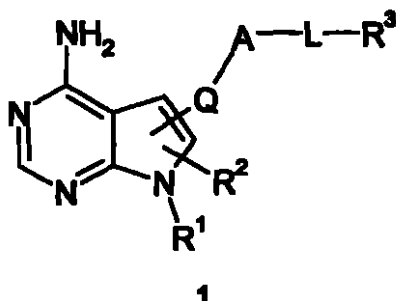
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-isopropyl-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-phenyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-o-tolyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-m-tolyl-urea;
- 30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-p-tolyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;
- 40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-cyano-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-ethyl-phenyl)-urea;
- 45 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-urea;
- 55 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;
- 30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;
- 40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;
- 1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-urea;
- 45 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-urea;
- 50 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;
- 55

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-5-methyl-phenyl)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-urea;
- 30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-urea;
- 35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-benzyl-urea; and
- 40 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-methyl-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea.

What is claimed:

1. A compound of the formula 1



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate or hydrate thereof, wherein:
Q is selected from the group consisting of CO, CR¹¹R¹², NR¹¹ and S(O)_n, wherein n is an integer from 0 to 2;

- A is a bond, C₇-C₁₀ aryl, 5 to 13 membered heteraromatic ring, C₃-C₈ alkyl, and 3 to 8 membered heteroalkyl ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1
10 to 5 R⁶ groups;

- L is -(CH₂)_p- wherein p is an integer from 0 to 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -CH₂O-; -CH₂S-; -CH₂N(R)-; -C(NR)-; -CH₂N(C(O)R)-; -CH₂N(C(O)OR)-; -CH₂N(SO₂R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO₂R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR^x)O-; -N(R)P(OR^x)₂-; -N(R)P(O)(OR^x)O-; -N(R)P(O)(OR^x)₂-; -N(C(O)R)P(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)₂-; -N(C(O)R)P(O)(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)₂-; -CH(R)S(O)-; -CH(R)S(O)₂-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)O-; -CH(R)S-; -CH(R)N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)C(=NOR)-; -CH(R)C(O)-; -CH(R)CH(OR)-; -CH(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂-; -CH(R)OC(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)O-; -CH(R)S(O)N(R)-; -CH(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-; -CH(R)N(R)S(O)N(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)N(R)C(O)-; CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-; -CH(R)OS(O)N(R)-; -CH(R)OS(O)₂N(R)-; CH(R)N(R)S(O)O-; -CH(R)N(R)S(O)₂O-; -CH(R)N(R)S(O)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-; -CH(R)SON(C(O)R)-; -CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-; -CH(R)N(R)SON(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)O-; -CH(R)N(R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(OR^x)₂-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)₂-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)₂-; -CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^x)O- or -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)₂-, wherein each R and R^x is independently selected from H, C₁-C₈

acyl, C₁-C₈ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, wherein each of the foregoing R and R^x groups are independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₈ alkyl and C₁-C₈ alkoxy;

R¹ is H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, substituted bicycloalkyl, 5 to 8 membered cycloalkenyl, 6 to 10 membered aromatic group, 5 to 13 membered heteroaromatic group, 3 to 8 membered heterocycloalkyl group, and heterobicycloalkyl group, and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R¹⁰ groups;

R² is H, halo, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, 6 to 10 membered aromatic group, 5 to 13 membered heteroaromatic group, 3 to 8 membered heterocycloalkyl, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, and -(CH₂)₀₋₃C(O)NR⁶R⁷, and each of the foregoing R² groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups;

R³ is H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₁₀ aromatic group, -(CH₂)₀₋₁₃ (5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R³ groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁵ groups;

each R⁵ is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, -C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁸, -SO₂NR⁶R⁷, -SO₂R⁸, -NR⁶SO₂R⁷, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, -(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆OR⁸, -(CH₂)₀₋₆OR⁸, -S(O)₀₋₂(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₁₀(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₁₀(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₁₀O(CH₂)₀₋₆(5 to 10 membered heterocyclic), -C(O)(CH₂)₀₋₁₀(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₆NR⁷(CH₂)₀₋₆NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₆NR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₆NR⁷(CH₂)₀₋₆NR⁶C(O)R⁸, -(CH₂)₀₋₆NR⁷(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆OR⁸, -(CH₂)₀₋₆NR⁷(CH₂)₀₋₆S(O)₀₋₂(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₆NR⁷(CH₂)₀₋₆R⁸, -SO₂(CH₂)₀₋₁₀(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂(CH₂)₀₋₁₀(5 to 10 membered heterocyclic), wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the -(CH₂)₀₋₆ and -(CH₂)₀₋₆ moieties of the foregoing R⁵ groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R⁵ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, -C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₆NR⁶R⁷, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁶R⁷, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₁₀(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆OR⁸, and -(CH₂)₀₋₆OR⁸, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6;

each R⁶ and R⁷ is independently selected from H, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₁₀(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₁₀(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆OR⁸, and -(CH₂)₀₋₆OR⁸, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R⁶ and R⁷ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, -C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁶R¹⁰, -NR⁶R¹⁰, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₁₀(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₁₀(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆OR⁸, and -(CH₂)₀₋₆OR⁸, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is

-136-

an integer from 2 to 6, with the proviso that where R^6 and R^7 are both attached to the same nitrogen, then R^6 and R^7 are not both bonded to the nitrogen directly through an oxygen;

each R^8 is independently selected from H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CH_2)_t(C_6$ - C_{10} aryl), and $-(CH_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 6;

5 each R^9 and R^{10} is independently selected from H and C_1 - C_6 alkyl; and

R^{11} and R^{12} are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy or R^{11} and R^{12} taken together form a 3 to 7 membered alkyl or heteroalkyl ring.

10 2. A compound according to claim 1, wherein Q is selected from the group consisting of CO, $CR^{11}R^{12}$ and NR^{11} .

3. A compound according to claim 2, wherein Q is selected from the group consisting of CO and $CR^{11}R^{12}$.

15

4. A compound according to claim 3, wherein Q is CO.

5. A compound according to claim 1, wherein A is C_6 - C_{10} aryl, 5 to 13 membered heteroaromatic ring, C_3 - C_8 alkyl, and 3 to 8 membered heteroalkyl ring and each of the
20 foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R^8 groups.

6. A compound according to claim 1, wherein each R^8 is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-OR^8$, $SO_2NR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-NR^8SO_2R^7$, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_jOR^8$,
25 $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^8R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^8R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^8C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qR^8$, wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the $-(CH_2)_t$ and $-(CH_2)_q$ moieties of the foregoing R^8 groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R^8 groups are
30 optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, $-C(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^7$, $-C(O)NR^8R^7$, $-(CH_2)_jNR^8R^7$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^7$, C_1 - C_6 alkyl, $-(CH_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^8$, and $-(CH_2)_tOR^8$, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6.

35 7. A compound according to claim 1, wherein L is $-(CH_2)_p$ wherein p is an integer from 0 to 5; $-O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-N(R)-$; $N(C(O)OR)-$; $-N(C(O)R)-$; $-N(SO_2R)-$; $-N(R)C(O)-$; $-N(R)S(O)-$; $-N(R)S(O)_2-$; $OC(O)N(R)-$; $-N(R)C(O)N(R)-$; $-NRC(O)O-$; $-S(O)N(R)-$; $-S(O)_2N(R)-$; $-N(C(O)R)S(O)-$; $N(C(O)R)S(O)_2-$; $-N(R)S(O)N(R)-$; $-N(R)S(O)_2N(R)-$; $-C(O)N(R)C(O)-$;

-137-

-S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-, and wherein each R is independently selected from H, C₁-C₈ acyl, C₁-C₈ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₈ alkyl and C₁-C₈ alkoxy.

8. A compound according to claim 7, wherein L is -N(SO₂R)- or -N(R)C(O)N(R)- and wherein each R is independently selected from H, C₁-C₈ acyl, C₁-C₈ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6 membered heteroaromatic group, and wherein each of the foregoing R groups is independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₈ alkyl and C₁-C₈ alkoxy.

9. A compound according to claim 1, wherein R¹ is selected from the group consisting of H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, and 3 to 8 membered heterocycloalkyl group and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R² groups.

10. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-ethyl-phenyl)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

5 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;

10

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea;

25

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethyl-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methylsulfonyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-methylsulfonyl-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-cyano-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,5-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,5-dimethyl-phenyl)-urea;

5 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-urea;

10

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-thiophen-3-yl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-o-tolyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-urea;

25

1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;

30 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-ethoxy-phenyl)-urea;

-141-

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-urea;

4-[3-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-ureido)-benzoic acid methyl ester

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-benzyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-5-methyl-phenyl)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

30 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-isopropyl-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-urea;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;

10

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;

15 2-Phenyl-ethenesulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-ethyl-benzenesulfonamide;

20 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-chloro-2-methyl-benzenesulfonamide;

Naphthalene-2-sulfonic acid [3-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-amide;

25

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-tert-butyl-benzenesulfonamide;

30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-5-chloro-2-methoxy-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-4-butoxy-benzenesulfonamide;

35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2,4-dichloro-5-methyl-benzenesulfonamide;

-143-

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-2-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3,4-difluoro-benzenesulfonamide;

10 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

35 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

10

 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-urea;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-cyclohexyl-urea;

 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-benzyl)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

25

 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

35 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

15 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

20 1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

25 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

30 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

35 N-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-Isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

10

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

15 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

20 N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-fluoro-phenyl]-C-(3,5-dichloro-phenyl)-methanesulfonamide;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

25

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

30 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2,4-dichloro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-2-chloro-benzenesulfonamide;

35 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-dichloro-benzenesulfonamide;

5 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3-chloro-4-methyl-benzenesulfonamide;

10 N-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-chloro-phenyl]-3,5-difluoro-benzenesulfonamide;

15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-4-chloro-phenyl]-3-m-tolyl-urea;

30

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-phenyl-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-p-tolyl-urea;

35

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-3-o-tolyl-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2-fluoro-phenyl)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-fluoro-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-fluoro-phenyl)-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-cyano-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-cyano-phenyl)-urea;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(2-methoxy-phenyl)-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-methoxy-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-methoxy-phenyl)-urea;
- 25 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(3-chloro-phenyl)-urea;
- 30 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-chloro-phenyl)-urea;
- 35 1-(4-Acetyl-phenyl)-3-[5-(4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-
2-methoxy-phenyl]-urea;

-149-

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
3-(4-dimethylamino-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
5 3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methoxy-phenyl]-
2-chloro-4-fluoro-benzenesulfonamide;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(3,5-dichloro-phenyl)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-carbonyl)-2-methyl-phenyl]-3-
(3-chloro-phenyl)-urea; and pharmaceutically acceptable salt, prodrug, hydrate or solvate of
15 the aforementioned compounds.

11. A method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal comprising
administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating
abnormal cell growth.

20

12. A method according to claim 11, wherein said abnormal cell growth is cancer.

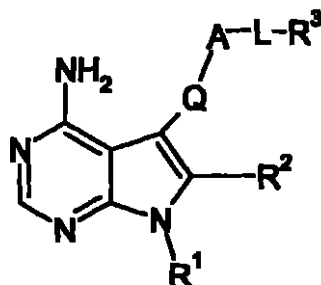
13. A method for the treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal which
comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of
25 formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or hydrate in combination with an anti-
tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-
metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes,
topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, angiogenesis inhibitors,
and anti-androgens.

30

14. A pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a
mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating abnormal
cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

35 15. A process of preparing a compound of the formula 1A,

-150-



1A

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate or hydrate thereof, wherein:

Q is selected from the group consisting of CO, CR¹¹R¹², NR¹¹ and S(O)_n, wherein n is
5 an integer from 0 to 2;

A is a bond, C₆-C₁₀ aryl, 5 to 13 membered heteroaromatic ring, C₃-C₈ alkyl, and 3 to 8 membered heteroalkyl ring and each of the foregoing A groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁸ groups;

L is -(CH₂)_p- wherein p is an integer from 0 to 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-;
10 -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -CH₂O-; -CH₂S-; -CH₂N(R)-; -C(NR)-; -CH₂N(C(O)R)-;
-CH₂N(C(O)OR)-; -CH₂N(SO₂R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO₂R)-;
-CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-;
-CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-;
-NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-;
15 -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-;
-OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-;
-SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR^x)O-; -N(R)P(OR^x)-;
-N(R)P(O)(OR^x)O-; -N(R)P(O)(OR^x)-; -N(C(O)R)P(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-;
-N(C(O)R)P(O)(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -CH(R)S(O)-; -CH(R)S(O)₂-; -CH(R)N(C(O)OR)-;
20 -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)O-; -CH(R)S-; -CH(R)N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)-;
-CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)C(=NOR)-; -CH(R)C(O)-; -CH(R)CH(OR)-;
-CH(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂-;
-CH(R)OC(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)O-; -CH(R)S(O)N(R)-;
-CH(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-; -CH(R)N(R)S(O)N(R)-;
25 -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)N(R)C(O)-;
CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-; -CH(R)OS(O)N(R)-; -CH(R)OS(O)₂N(R)-; CH(R)N(R)S(O)O-;
-CH(R)N(R)S(O)₂O-; -CH(R)N(R)S(O)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-; -CH(R)SON(C(O)R)-;
-CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-; -CH(R)N(R)SON(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)O-;
-CH(R)N(R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(OR^x)-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)O-;
30 -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)-;
-CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^x)O- or -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)-, wherein each R and R^x is
independently selected from H, C₁-C₈ acyl, C₁-C₈ alkyl, C₆-aromatic group and 5 or 6

membered heteroaromatic group, wherein each of the foregoing R and R^x groups are independently optionally substituted with 1-3 halo atoms, C₁-C₈ alkyl and C₁-C₈ alkoxy;

R¹ is H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, substituted bicycloalkyl, 5 to 8 membered cycloalkenyl, 6 to 10 membered aromatic group, 5 to 13 membered heteroaromatic group, 3 to 8 membered heterocycloalkyl group, and heterobicycloalkyl group, and each of the foregoing R¹ groups is optionally substituted with 1 to 5 R¹⁰ groups;

R² is H, halo, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, 6 to 10 membered aromatic group, 5 to 13 membered heteroaromatic group, 3 to 8 membered heterocycloalkyl, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, and -(CH₂)₀₋₃C(O)NR⁶R⁷, and each of the foregoing R² groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁸ groups;

R³ is H, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, -(CH₂)₀₋₃C₆-C₁₀ aromatic group, -(CH₂)₀₋₃(5 to 13 membered heteroaromatic group), and 3 to 8 membered heterocycloalkyl, and each of the foregoing R³ groups is optionally substituted with 1 to 5 R⁸ groups;

each R⁵ is independently selected from the group consisting of halo, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂R⁷, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃OR⁶, -(CH₂)₀₋₃OR⁶, -S(O)₀₋₁(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -C(O)(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃NR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₀₋₃NR⁶C(O)R⁸, -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃OR⁶, -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₁(C₁-C₈ alkyl), -(CH₂)₀₋₃NR⁷(CH₂)₀₋₃R⁶, -SO₂(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), wherein j is an integer from 0 to 2, t is an integer from 0 to 6, q is an integer from 2 to 6, the -(CH₂)_t and -(CH₂)_q moieties of the foregoing R⁵ groups optionally include a carbon-carbon double or triple bond where t is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R⁵ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃OR⁶, and -(CH₂)₀₋₃OR⁶, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6;

each R⁶ and R⁷ is independently selected from H, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃OR⁶, and -(CH₂)₀₋₃OR⁶, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6, and the alkyl, aryl and heterocyclic moieties of the foregoing R⁶ and R⁷ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, cyano, trifluoromethyl, -C(O)R⁶, -NR⁶C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁶R¹⁰, -NR⁶R¹⁰, C₁-C₈ alkyl, -(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀ aryl), -(CH₂)₀₋₃(5 to 10 membered heterocyclic), -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃OR⁶, and -(CH₂)₀₋₃OR⁶, wherein t is an integer from 0 to 6 and q is an integer from 2 to 6, with the proviso that where R⁶ and R⁷ are both attached to the same nitrogen, then R⁶ and R⁷ are not both bonded to the nitrogen directly through an oxygen;

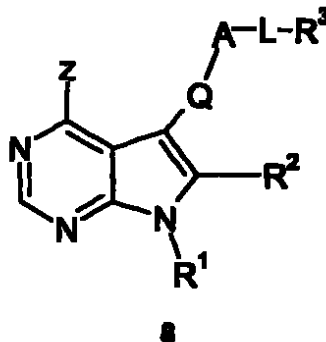
-152-

each R^8 is independently selected from H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and $-(CH_2)_t$ (5 to 10 membered heterocyclic), wherein t is an integer from 0 to 6;

each R^9 and R^{10} is independently selected from H and C_1 - C_6 alkyl; and

R^{11} and R^{12} are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy or R^{11} and R^{12} taken together form a 3 to 7 membered alkyl or heteroalkyl ring.

Which comprises treating a compound of the formula 8 wherein Z is halo



10 with a compound of the formula H_2N .

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA**Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos derivados de pirrolopirimidina que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en mamíferos. Esta invención también se refiere a un procedimiento para usar tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente en seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Los compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas se refieren a las siguientes solicitudes de patente: solicitud de patente internacional PCT número PCT/IB97/00675 (presentada el 11 de junio de 1997), solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 60/041846 (presentada el 9 de abril de 1997), solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 60/031862 (presentada el 27 de noviembre de 1996), solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 60/028881 (presentada el 17 de octubre de 1996), solicitud de patente internacional PCT número PCT/IB97/00584 (presentada el 22 de mayo de 1997), solicitud de patente de Estados Unidos número 08/653.786 (presentada el 28 de mayo de 1996), publicación de la solicitud de patente internacional PCT número WO 96/40142 (publicada el 19 de diciembre de 1996), publicación de la solicitud de patente internacional PCT número WO 97/13771 (publicada el 17 de abril de 1997), publicación de solicitud de patente internacional PCT número WO 95/23141 (publicada el 31 de agosto de 1995) y solicitud de patente de Estados Unidos que tiene el número de referencia del letrado PC9882B (presentada el 10 de febrero de 2000). Cada una de las solicitudes de patente internacional PCT y de Estados Unidos anteriores se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Se sabe que una célula puede llegar a ser cancerosa en virtud de la transformación de una parte de su ADN en un oncogen (es decir, un gen que a partir de su activación conduce a la formación de células tumorales malignas). Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina quinasas aberrantes capaces de provocar la transformación de la célula. Como alternativa, la sobreexposición de una tirosina quinasas proto-oncogénica normal también puede dar lugar a trastornos proliferativos, provocando algunas veces un fenotipo maligno.

Las tirosina quinasas receptoras son grandes enzimas que abarcan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico, un dominio transmembrana, y una porción intracelular que funciona como una quinasas para fosforilar el resto de tirosina específica en proteínas y por lo tanto para influir en la proliferación celular. Las tirosina quinasas anteriores pueden clasificarse como quinasas receptoras del factor de crecimiento (por ejemplo, TIE-2, TrkA, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o no receptoras (por ejemplo c-src y bcr-abl). Se sabe que tales quinasas a menudo se expresan de forma aberrante en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mama, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago, leucemia y ovárico, de bronquios o pancreático. La actividad erbB2 aberrante ha estado implicada en los cánceres de mama, ovárico, de pulmón de células no pequeñas, pancreático, gástrico y de colon. También se ha demostrado que el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se muta o se sobreexpresa en muchos cánceres humanos tales como cáncer cerebral, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, de mama, craneal y cervical, esofágico, ginecológico y de tiroides. De esta forma, se cree que los inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tales como los compuestos de la presente invención, son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerígenas en mamíferos.

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia descubierta recientemente de tirosina quinasas receptoras específicas de células endoteliales que está implicado en importantes procesos angiogénicos, tales como ramificación de los vasos, brote, remodelado, maduración y estabilidad. Tie-2 es la primera tirosina quinasa receptora de mamíferos para la que se han identificado tanto ligando o ligandos agonistas (por ejemplo, Angiopoyetina 1 ("Ang 1"), que estimula la transducción de señal y la autofosforilación del receptor) como ligando o ligandos antagonistas (por ejemplo, Angiopoyetina 2 ("Ang2")). La supresión y manipulación transgénica de la expresión de Tie-2 y sus ligandos indica un control temporal y espacial ligero de la señalización Tie-2 que es esencial para el desarrollo adecuado de nuevas vasculaturas. El actual modelo sugiere que la estimulación de la quinasa Tie-2 mediante el ligando Ang 1 está implicada directamente en la ramificación, brote y erupción de nuevos vasos, y reclutamiento e interacción de las células de soporte periendothelial importantes para mantener la integridad de los vasos e inducir la quiescencia. La ausencia de estimulación por Ang1 de Tie-2 o de la inhibición de la autofosforilación de Tie-2 por Ang2, que se produce a altos niveles en sitios de regresión vascular, puede provocar una pérdida en la estructura vascular y en los contactos de matriz provocando la muerte celular de células endoteliales, especialmente en ausencia de estímulos de crecimiento/supervivencia.

Sin embargo, la situación es más compleja, ya que recientemente se han presentado al menos dos ligandos Tie-2 más (Ang3 y Ang4), y se ha demostrado la capacidad para la heterooligomerización de diversas angiopoyetinas agonistas y antagonistas, modificando, por lo tanto su actividad. De esta forma, la dirección de las interacciones de ligando-receptor Tie-2 como enfoque terapéutico angiogénico está menos favorecida y se prefiere una estrategia inhibidora de quinasa.

El dominio extracelular soluble de Tie-2 ("ExTek") puede actuar para interrumpir el establecimiento de la vasculatura tumoral en un xenoinjerto del tumor de mama y en modelos de metástasis pulmonar y en la neovascularización ocular mediada por células tumorales. Mediante la infección adenoviral, la producción *in vivo* de niveles
5 mg/ml de ExTeK en roedores puede conseguirse durante 7-10 días sin efectos secundarios adversos. Estos resultados sugieren que puede tolerarse bien la interrupción de rutas de señalización Tie-2 en animales sanos normales. Estas respuesta inhibitoras Tie-2 a ExTek pueden ser una consecuencia de la secuestación de ligando o ligandos y/o de la generación de un heterodímero no productivo con Tie-2 de longitud completa.

10 Recientemente, se ha descubierto una regulación al alza significativa de la expresión Tie-2 en el pannus sinovial vascular de articulaciones artríticas de seres humanos, consecuentes con un papel en la neovascularización inapropiada. Este descubrimiento sugiere que Tie-2 desempeña un papel en la progresión de la artritis reumatoide. Se han identificado mutaciones puntuales que producen formas
15 constitutivamente activadas de Tie-2 en asociación con trastornos humanos de malformación venosa. Por lo tanto, los inhibidores Tie-2 son útiles en el tratamiento de tales trastornos, y en otras situaciones de neovascularización inapropiada. Por lo tanto se desea la identificación de pequeños compuestos eficaces que inhiban específicamente la transducción de señal y la proliferación celular modulando la actividad de la tirosina
20 receptora y no receptora y de las serina/treonina quinasas para regular y modular la proliferación, la diferenciación o el metabolismo celular anormal o inapropiado. Pueden usarse agentes, tales como los compuestos de la presente invención, que son capaces de unirse a o modular el receptor Tie-2, para tratar trastornos relacionados con vasculogénesis o angiogénesis tales como diabetes, retinopatía diabética, hemangioma,
25 glioma, melanoma, sarcoma de kaposi y cáncer ovárico, de mama, de pulmón,

pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

Se sabe que factores de crecimiento tales como la familia de neurotrofina activan tirosina quinasas receptoras tales como trks. La familia de neurotrofina de factores de crecimiento incluye el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofina 4/5 (NT-4/5). Estas proteínas básicas tienen una longitud de aproximadamente 120 aminoácidos, comparten aproximadamente el 50% de la homología de secuencias, y se conservan altamente entre especies de mamíferos (Issackson y col., FEBS Lett. 285:260-64, 1991). NGF fue el primer factor de crecimiento descubierto y sigue siendo la neurotrofina mejor caracterizada. NGF se requiere para el desarrollo normal de neuronas sensoriales y simpáticas y para la función normal de estas células en la vida adulta (Levi-Montalcini, Annu. Rev. Neurosci. 5:341-362, 1982; Yankner y col., Annu. Rev. Biochem 51:845-868, 1982).

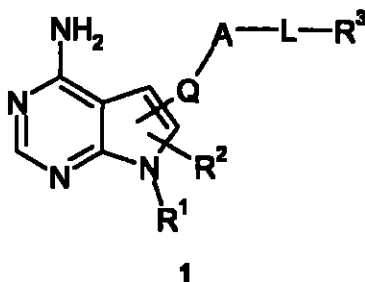
La unión a neurotrofina y la activación de un conjunto de receptores de alta afinidad (trk) son necesarias y suficientes para mediar la mayoría de los efectos biológicos de las neurotrofinas. Los trk son proteínas de transmembrana que contienen un dominio de unión a ligando extracelular, una secuencia de transmembrana, y un dominio tirosina quinasa citoplasmático. Los trk comprenden una familia de proteínas estructuralmente relacionadas con especificidades de unión preferenciales para las neurotrofinas individuales. TrkA, que algunas veces se denomina como trk, es un receptor de alta afinidad para NGF, pero también puede mediar respuestas biológicas a NT-3 en condiciones particulares (Kaplan y col., Science 252:554-558, 1991; Klein y col., Cell, 65, 189-197, 1991; Cordon-Cardo y col., Cell 66:173-183, 1991). TrkB se une y media funciones de BDNF, NT-3 y NT4/5 (Klein y col., Cell 66:395-403, 1991; Squinto y col., Cell 65:885-893, 1991; Klein y col., Neuron 8:947-956, 1992). TrkC es

relativamente específico para NT-3 (Lamballe y col., Cell 66:967-979, 1991).

La familia Trk de las tirosina quinasas receptoras se expresa frecuentemente en cánceres de pulmón, mama, pancreáticos y de próstata. Véase, Endocrinol, 141: 118, 2000; Cancer Res., 59: 2395, 1999; Clin. Cancer Res. 5:2205, 1999; y Oncogene 5 19:3032, 2000. Se cree que la actividad de la tirosina quinasa de Trk promueve la activación no regulada de la máquina de proliferación celular. Datos preclínicos recientes sugieren que los inhibidores de Trk suprimen el crecimiento de xenoinjertos de tumores de mama, pancreáticos y de próstata. Además, se cree que la inhibición de Trk puede tolerarse en pacientes con cáncer. Los especialistas en la técnica también creen 10 que los inhibidores de la quinasas TrkA o TrkB tienen utilidad contra algunos de los cánceres más comunes, tales como cerebral, melanoma, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, craneal, cervical, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, hepático, ovárico, ginecológico y de tiroides. Además se cree que los usos terapéuticos adicionales de los inhibidores Trk incluyen dolor, neuropatía y 15 obesidad.

Sumario De La Invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1



o a una sal, profármaco, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los 20 mismos, donde:

Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, CR¹¹R¹², NR¹¹ y S(O)_n donde

n es un número entero de 0 a 2;

A es un enlace, arilo C_6-C_{10} , anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, alquilo C_3-C_8 y anillo heteroalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los anteriores grupos A está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 ;

- 5 L es $-(CH_2)_p-$ donde p es un número entero de 0 a 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -CH₂O-; -CH₂S-; -CH₂N(R)-; -C(NR)-; -CH₂N(C(O)R)-; -CH₂N(C(O)OR)-; -CH₂N(SO₂R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO₂R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; -OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR^x)O-; -N(R)P(OR^x)-; -N(R)P(O)(OR^x)O-; -N(R)P(O)(OR^x)-; -N(C(O)R)P(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -N(C(O)R)P(O)(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -CH(R)S(O)-; -CH(R)S(O)₂-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)O-; -CH(R)S-; -CH(R)N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)C(=NOR)-; -CH(R)C(O)-; -CH(R)CH(OR)-; -CH(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂-; -CH(R)OC(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)O-; -CH(R)S(O)N(R)-; -CH(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-; -CH(R)N(R)S(O)N(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-; -CH(R)OS(O)N(R)-; -CH(R)OS(O)₂N(R)-; -CH(R)N(R)S(O)O-; -CH(R)N(R)S(O)₂O-; -CH(R)N(R)S(O)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-; -
- 10
- 15
- 20
- 25

CH(R)SON(C(O)R)-; -CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-; -CH(R)N(R)SON(R)-; -
 CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)O-; -CH(R)N(R)P(OR')O-; -CH(R)N(R)P(OR^X)-;
 -CH(R)N(R)P(O)(OR^X)O-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^X)-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^X)O-; -
 CH(R)N(C(O)R)P(OR^X)-; -CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^X)O- o -CH(R)N(C(O)R)P(OR^X)-,
 5 donde cada uno de R y R^X se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆,
 alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, donde
 cada uno de los grupos R y R^X anteriores está opcionalmente sustituido
 independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo sustituido,
 10 cicloalqueno de 5 a 8 miembros, grupo aromático de 6 a 10 miembros, grupo
 heteroaromático de 5 a 13 miembros, grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y
 grupo heterobicicloalquilo, y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente
 sustituido con 1 a 5 grupos R¹⁰;

R² es H, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, grupo aromático de 6 a 10
 15 miembros, grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8
 miembros, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷ y -(CH₂)₀₋₃C(O)NR⁶R⁷, y cada uno de los grupos R²
 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, grupo aromático -(CH₂)₁C₆-C₁₀, -
 (CH₂)₁(grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8
 20 miembros, y cada uno de los grupos R³ anteriores está opcionalmente sustituido con de
 1 a 5 grupos R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo,
 ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, -C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -
 OR⁹, -SO₂NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂R⁷, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
 25 -(CH₂)₀O(CH₂)₄NR⁶R⁷, -(CH₂)₁O(CH₂)₄OR⁹, -(CH₂)₁OR⁹, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -

- $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_q$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo C_1-C_6) y $-SO_2(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_q$ y $-(CH_2)_j$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6;
- 15 cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^6 y R^7 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6, con la condición de que donde R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^6 y R^7 no están ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;
- 25 cada R^8 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_t$ (arilo

C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 6;

cada uno de R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;

y

- 5 R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o R^{11} y R^{12} tomados juntos forman un anillo alquilo o heteroalquilo de 3 a 7 miembros.

Las realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, $CR^{11}R^{12}$ y NR^{11} .

- 10 Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que Q se selecciona del grupo compuesto por CO y $CR^{11}R^{12}$.

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula 1 incluye aquellos en los que Q es CO.

- 15 Otra realización preferida de los compuestos de fórmula 1 incluye aquellos en los que Q es $CR^{11}R^{12}$.

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula 1 incluye aquellos en los que Q es NR^{11} .

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula 1 incluye aquellos en los que Q es $S(O)_n$.

- 20 Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es arilo C_6-C_{10} , anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, alquilo C_3-C_8 y anillo heteroalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos A anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

- 25 Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es arilo C_6-C_{10} o un anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros y

cada uno de los grupos A anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

En otra realización preferida de la presente invención los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es arilo C_6-C_{10} , donde dicho anillo arilo está
5 opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

En otra realización preferida de la presente invención los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es un anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

Las realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos
10 en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^9$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_tOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, donde j es un número entero de 0 a
15 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_t-$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6 y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t
20 es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.

Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto
25 por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-$

SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O- y donde cada R se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, y donde cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es -O-; -S-; -S(O)₂-; -N(R)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)₂-; -N(R)C(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)₂NR-; -N(R)S(O)₂O-; N(R)S(O)₂C(O)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O- y donde cada R se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, y donde cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es -N(SO₂R)- o -N(R)C(O)N(R)- y donde cada R se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros y donde cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es -N(R)C(O)N(R)- y donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H o alquilo C₁-C₆.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es -N(SO₂R)- y donde cada R se selecciona

independientemente entre el grupo compuesto por H o alquilo C₁-C₆.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que el sustituyente Q se une al anillo de pirrolopirimidina en la posición 5.

- 5 Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵.

- 10 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈ y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵.

- 15 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈ y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R¹ es cicloalquilo C₃-C₈ y dicho grupo cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵.

- 20 Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, -C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁹, SO₂NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -NR⁶SO₂R⁷, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_iOR⁹, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qNR⁶R⁷, -(CH₂)_jNR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷,
 25 (CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qNR⁹C(O)R⁸, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qO(CH₂)_qOR⁹, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qR⁶,

donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_t-$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están
 5 opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.

10 Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_tOR^9$ y los
 15 restos alquilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6; y cada R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 y los restos alquilo de los grupos
 20 R^6 y R^7 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y alquilo C_1-C_6 .

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo
 25 compuesto por halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 y $-(CH_2)_tOR^9$ y los

restos alquilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^2 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_{0-3}NR^6R^7$ y $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR^6R^7$ y cada uno de los grupos R^2 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

10 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^2 es H, halo y alquilo C_1-C_6 y cada uno de los grupos R^2 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 ;

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que el sustituyente R^2 se une al anillo pirrolopirimidina en la
15 posición 6.

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_t$ arilo C_6-C_{10} , $-(CH_2)_t$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de
20 1 a 5 grupos R^5 .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_t$ arilo C_6-C_{10} y $-(CH_2)_t$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

25 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1

incluyen aquellos en los que R^3 es $-(CH_2)_x$ arilo C_6-C_{10} y $-(CH_2)_x$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, $CR^{11}R^{12}$ y NR^{11} ; y A es arilo C_6-C_{10} , anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, alquilo C_3-C_8 y anillo heteroalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos A anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es $-(CH_2)_p-$ donde p es un número entero de 0 a 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -(NR)SO₂N(R)-; -C(O)O- y donde cada R se selecciona independientemente entre H, acilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , grupo C_6 -aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros y donde cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1

incluyen aquellos en los que R^2 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_0-3NR^6R^7$ y $-(CH_2)_0-3C(O)NR^6R^7$ y cada uno de los grupos R^2 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_t$ arilo C_6-C_{10} , $-(CH_2)_t$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^9$, $-SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_tOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_t-$ y $-(CH_2)_t-$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6 y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, $CR^{11}R^{12}$

y NR^{II} ; A es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o un anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros y cada uno de los grupos A anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^{I} ; L es $(\text{CH}_2)_p$ donde p es un número entero de 0 a 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; 5 OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-, donde cada R se selecciona 10 independientemente entre H, acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, grupo C_6 -aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros y donde cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 15 incluyen aquellos en los que A es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, donde dicho anillo arilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^{I} .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es arilo $\text{C}_6\text{-C}_8$, donde dicho anillo arilo está 20 opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^{I} .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es arilo C_6 , donde dicho anillo arilo está opcionalmente 25 sustituido con de 1 a 5 grupos R^{I} .

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que A es un anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, donde 25 dicho anillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^{I} .

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R^1 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

- 5 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^2 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_0-3NR^6R^7$ y $-(CH_2)_0-3C(O)NR^6R^7$ y cada uno de los grupos R^2 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

- 10 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_1$ arilo C_6-C_{10} , $-(CH_2)_1$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

- 15 Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 , $-(CH_2)_1$ arilo C_6-C_{10} , $-(CH_2)_1$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 .

- 20 Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^9$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_tOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$,
 25 donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número

entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_t-$ y $-(CH_2)_t-$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6 y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 5 entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1
 10 incluyen aquellos en los que cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^9$, $SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_tOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$,
 15 donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_t-$ y $-(CH_2)_t-$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6 y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están
 20 entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1
 25 incluyen aquellos en los que Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO y

CR¹¹R¹²; A es arilo C₆-C₁₀ o un anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros y cada uno de los grupos A anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵; L es -N(SO₂R)- o -N(R)C(O)N(R)- y donde cada R se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, y donde cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆; R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈ y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵; R² es H, halo y alquilo C₁-C₆, y cada uno de los grupos R² anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵; y R³ es cicloalquilo C₃-C₈, -(CH₂)_narilo C₆-C₁₀ y -(CH₂)_n(grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y cada uno de los grupos R³ anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵.

Otras realizaciones específicas preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que L es -N(R)C(O)N(R)- y donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H o alquilo C₁-C₆.

Otras realizaciones específicas más preferidas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos en los que el sustituyente Q se une al anillo pirrolopirimidina en la posición 5.

Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos seleccionados entre el grupo compuesto por:

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-

- fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-
5 etil-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-
15 (2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
25 fluoro-fenil)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-isopropil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-20 metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etoxil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-

- metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-3-il-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*o*-tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-*o*-etil-fenil)-urea;
- 25

- 1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etoxil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea;
- 10 éster metílico del ácido 4-{3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}benzoico
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-

- cloro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-*tert*-butil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-isopropil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenil-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- [3-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)fenil]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-*tert*-butil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida;

5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-butoxi-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonamida;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-difluoro-bencenosulfonamida;

15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-*m*-tolil-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-

- fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
5 fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 10 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
15 fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
25 fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 25 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-

- fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)urea;
- 15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-*C*-(3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 25

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-10 fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-20 fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-

- fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-
 fenil]-3-*m*-tolil-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 5 fenil]-3-fenil-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-*p*-tolil-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-*o*-tolil-urea;
 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 15 fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-(4-ciano-fenil)-urea;
 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
 25 fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea; y las sales, profármacos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente;
- 20 66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en la que dicho compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por:
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;
- 25

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-
- 10 (2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-
- 20 fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-

- cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-isopropil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etoxil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea;
- 25

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetil-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-3-il-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*o*-tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea;
- 1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 20 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etoxil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-

- metoxi-2-metil-fenil)-urea;
- éster metílico del ácido 4-{3-[3-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}-benzoico;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
- 5 metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-5-metil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-*tert*-butil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-isopropil- urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-
- 25 fenil-urea;

- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-butoxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-10 fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-20 fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 25 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-

- fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
- 5 fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
- 15 fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
- 25 fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(3,5-fluoro-fenil)-urea;
- 5 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
- 10 fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- 1- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
- 20 fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 25 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-

- fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
5 fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
15 fenil]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
- 25 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-10 fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea; y las sales, profármacos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.
- 20 Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen aquellos seleccionados entre el grupo compuesto por:
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-25 cloro-fenil)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
- 10 fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
- 20 fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 25 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-

fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
5 fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida; y las sales, profármacos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

Otras realizaciones específicas de los compuestos de fórmula 1 incluyen

10 aquellos seleccionados entre el grupo compuesto por:

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-
20 fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-

fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

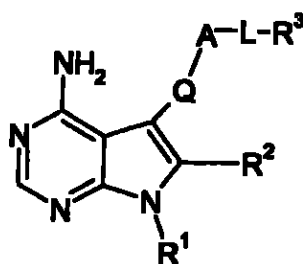
N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida:

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida; y sales, profármacos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente. La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1A,

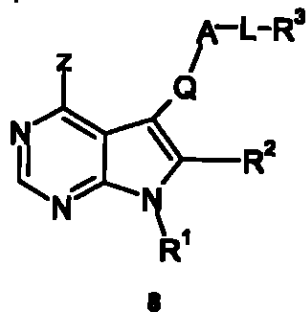


1A

15

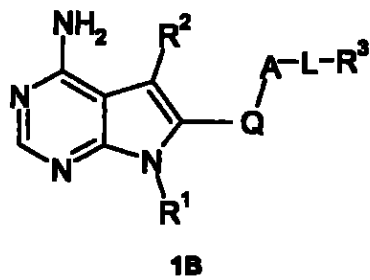
o una sal, profármaco, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde los sustituyentes de 1A tienen la misma definición que el compuesto de fórmula 1 anterior que comprende tratar un compuesto de fórmula 8 en la que Z es halo

47



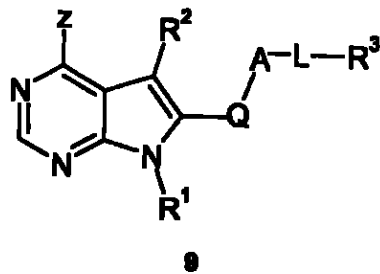
con un compuesto de fórmula H_3N .

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1B,



5

o una sal, profármaco, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde los sustituyentes de 1B tienen la misma definición que el compuesto de fórmula 1 anterior que comprende tratar un compuesto de fórmula 9 en la que Z es halo



10

con un compuesto de fórmula H_3N .

En una realización preferida de los procedimiento de la presente invención Z es Cl.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer, donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, gástrico, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, ginecológico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de pene, célula escamosa, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En una realización preferida el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer cerebral, células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, de riñón, ovárico, ginecológico y tiroideo.

En una realización más preferida el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer de próstata, de mama, de pulmón, de colon y ovárico.

En otra realización más preferida el cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer de próstata, de mama y de pulmón.

En una realización más preferida el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico.

- 5 En una realización más preferida el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

- 10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedades del riñón (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo
15 farmacéuticamente aceptable.

- La invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención de la implantación del blastocisto en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente
20 aceptable.

- La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo
25 farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es

para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular
5 relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidérmico.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o
10 hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de cáncer tal como cáncer cerebral, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, de riñón, ovárico, ginecológico o tiroideo. En otra realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno
15 hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una
20 sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente anti-tumoral seleccionado entre el grupo compuesto por, pero sin limitación, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, agentes intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores
25 de kinasa, inhibidores de metaloproteasa de matriz, agentes terapéuticos genéticos y

anti-andrógenos.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar la pancreatitis o enfermedades del riñón en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un procedimiento de prevención de la implantación del blastocisto en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho procedimiento es para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidérmico.

Los pacientes que pueden tratarse con unos compuestos de fórmula 1, y las sales, profármacos e hidratos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen psoriasis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o

intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, 5 cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer del tiroides, de paratiroides o de las glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos en la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter (por ejemplo, 10 carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma del SNC primario, tumores del eje espinal, gliomas del tronco encefálico o adenomas de la pituitaria).

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un 15 compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son eficaces juntos en la inhibición del crecimiento celular anormal. Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica. En una realización, el agente 20 quimioterapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica y anti-hormonas, por ejemplo anti-andrógenos.

Esta invención se refiere además a un procedimiento para inhibir el crecimiento 25 celular anormal en un mamífero cuyo procedimiento comprende administrar al

mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una terapia de radiación, donde la cantidad del compuesto, sal, solvato o profármaco está en combinación con la terapia de radiación eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal en el
5 mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación se conocen en la técnica y estas técnicas pueden usarse en combinación con la terapia descrita en este documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en este documento.

Se cree que los compuestos de fórmula 1 pueden hacer las células anormales
10 más sensibles al tratamiento con radiación para el propósito de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un procedimiento para sensibilizar las células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable
15 del mismo, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este procedimiento puede determinarse de acuerdo con los medios de determinación de las cantidades eficaces de tales compuestos descritos en este documento.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el
20 crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1 como se ha definido anteriormente, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la proteína farnesiltransferasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el

crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Esta invención también se refiere a un procedimiento de y para una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo y una cantidad de una o más sustancias
10 seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

- Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1 como se ha definido anteriormente, o una
15 sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la proteína farnesiltransferasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Esta invención también se refiere a un procedimiento de y para una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, una sal o solvato
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo o un derivado marcado isotópicamente del mismo y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

- Pueden usarse agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2
25 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores del MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz) e

inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) junto con un compuesto de fórmula 1 y composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteínasa de matriz útiles se describen en los

5 documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), en la Solicitud de Patente Europea N° 97304971,1 (presentada el 8 de julio de 1997), en la Solicitud de Patente Europea N° 99308617,2 (presentada el 29 de octubre de 1999), en el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), en el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998),

10 en el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), en el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), en el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), en el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), en la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), en la Publicación de Patente Europea (931.788 (publicada el 28 de julio de

15 1999), en el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), en el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), en el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), en el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), en la Solicitud Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), en la Solicitud de Patente Europea

20 N° 99302232,1 (presentada el 25 de marzo de 1999), en la solicitud de patente del Reino Unido número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), en la Patente de Estados Unidos 5,863,949 (expedida el 26 de enero de 1999), en la Patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y en la Publicación de Patente

25 Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), que se incorporan en este

documento en su totalidad como referencia. Los inhibidores de MMP preferidos son aquellos que no muestran artralgia. Se prefieren más aquellos que inhiben selectivamente la MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, 5 MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos mencionados en la siguiente lista:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-
10 amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonamino]-8-
oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2*R*,3*R*)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-
bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

15 hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonamino]-tetrahydro-
piran-4-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-
amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-
20 piran-4-carboxílico ;

hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-
tetrahydro-piran-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2*R*, 3*R*) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-
bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

25 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-

etil)-amino]-propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-
piran-4-il)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-
5 oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-
oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico: y

hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-
tetrahidro-furan-3-carboxílico;

10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un compuesto de fórmula 1 también puede usarse con inhibidores de transducción de señal, tales como agentes que pueden inhibir respuestas EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos contra EGFR, anticuerpos contra EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de
15 crecimiento endotelial vascular), tales como receptores de VEGF y moléculas que pueden inhibir VEGF; inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. del Sur de San Francisco, California, Estados Unidos).

Los inhibidores EGFR se describen, por ejemplo, en los documentos WO
20 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y Patente de Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998) y tales sustancias pueden usarse en la presente invención como se describe en este documento. Los agentes que inhiben EGFR incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos monoclonales C225 y 22Mab anti-EGFR
25 (ImClone Systems Incorporated of New York, Nueva York, Estados Unidos), ABX-

EGF (Abgenix/Cell Genesys), EMD-7200 (Merck KgaA), EMD-5590 (Merck KgaA), MDX-447/H-477 (Medarex Inc. de Annandale, Nueva Jersey, Estados Unidos y Merck KgaA), y los compuestos ZD-1834, ZD-1838 y ZD-1839 (AstraZeneca), PKI-166 (Novartis), PKI-166/CGP-75166 (Novartis), PTK 787 (Novartis), CP 701 (Cephalon),
5 leflunomida (Pharmacia/Sugen), CI-1033 (Warner Lambert Parke Davis), CI-1033/PD 183,805 (Warner Lambert Parke Davis), CL-387,785 (Wyeth-Ayerst), BBR-1611 (Boehringer Mannheim GmbH/Roche), Naamidine A (Bristol Myers Squibb), RC-3940-II (Pharmacia), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station Nueva Jersey, Estados Unidos), VRCTC-310 (Ventech Research),
10 toxina de fusión EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massachusettes), DAB-389 (Seragen/Ligand), ZM-252808 (Imperial Cancer Research Fund), RG-50864 (INSERM), LFM-A12 (Parker Hughes Cancer Center), WHI-P97 (Parker Hughes Cancer Center), GW-282974 (Glaxo), KT-8391 (Kyowa Hakko) y vacuna EGFR (York Medical/Centro de Immunología Molecular (CIM)). En la presente invención pueden
15 usarse estos y otros agentes que inhiben EGFR.

Los inhibidores VEGF, por ejemplo CP-547,632 y AG-13736 (Pfizer Inc.), SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de sur de San Francisco, California, Estados Unidos), SH-268 (Schering) y NX-1838 (NeXstar) también pueden combinarse con el compuesto de la presente invención. Los inhibidores VEGF se describen, por ejemplo, en el
20 documento WO 99/24440 (publicado el 20 mayo de 1999), Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en los documentos WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 diciembre de 1999), Patente de Estados Unidos 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), Patente de Estados Unidos
25 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.886.020

(expedida el 23 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicada el 3 diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en este documento en su totalidad como referencia. Otros ejemplos de algunos inhibidores VEGF específicos útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, Estados Unidos); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. del sur de San Francisco, California; y angioenzima, una ribozima sintética de Ribozima (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California). Estos y otros inhibidores VEGF pueden usarse en la presente invención como se describe en este documento.

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como CP-724.714 (Pfizer, Inc.), GW-2016 y GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, Estados Unidos) y 2B-1 (Chiron), pueden combinarse adicionalmente con el compuesto de la invención, por ejemplo los indicados en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996), y Patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), todos los cuales se incorporan por la presente en este documento como referencia en su totalidad. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.341, presentada el 27 de enero de

1999, y en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999, incorporándose ambas en este documento como referencia en su totalidad. Los compuestos y sustancias del inhibidor del receptor erbB2 descritos en la solicitudes PCT, Patentes de Estados Unidos y solicitudes provisionales de Estados Unidos mencionadas anteriormente, así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2, pueden usarse con el compuesto de la presente invención de acuerdo con la presente invención.

El compuesto de la invención también puede usarse con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal o del cáncer, incluyendo, pero sin limitación, agentes capaces de mejorar la respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos contra CTLA4 (antígeno linfocito citotóxico 4) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4 y agentes anti-proliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, y similares. Los anticuerpos contra CTLA4 específicos que pueden usarse en la presente invención incluyen los descritos en la solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora como referencia en su totalidad, sin embargo en la presente invención pueden usarse otros anticuerpos contra CTLA4.

En la presente invención también pueden usarse otros agentes anti-angiogénesis, incluyendo, pero sin limitación, CI-1040, CI-1030 y CI-994 (todos del anterior Prizer, Inc.) otros inhibidores COX-II, otros inhibidores MMP, otros anticuerpos anti-VEGF o inhibidores de otros efectores de vascularización.

La invención objeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula 1, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado normalmente en la

naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, fármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de sustrato y/o de fármaco. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una estabilidad metabólica superior, por ejemplo, aumento de la semi vida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula 1 de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o Ejemplos que se muestran más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado de forma isotópica disponible fácilmente.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula 1 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables también pueden usarse independientemente en una terapia paliativa neo-adyuvante/adyuvante aliviando los síntomas asociados con las enfermedades enumeradas en este documento así como los síntomas asociados con el crecimiento celular anormal. Tal terapia puede ser una monoterapia o puede ser una

combinación de quimioterapia y/o inmunoterapia.

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan indistintamente en esta solicitud.

"Crecimiento celular anormal", como se usa en este documento, se refiere al
5 crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto), incluyendo el crecimiento anormal de células normales y el crecimiento de células anormales. Esto incluye, pero sin limitación, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores), tanto benignas como malignas, que expresan un oncogen Ras activado; (2) células tumorales, tanto
10 benignas como malignas, en las que la proteína Ras se activa como resultado de la mutación oncogénica en otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que tiene lugar la activación de Ras aberrante. Son ejemplos de tales enfermedades proliferativas benignas psoriasis, hipertrofia prostática benigna, virus del papiloma humano (HPV) y reestenosis. El "crecimiento celular
15 anormal" también se refiere a e incluye el crecimiento anormal de células, tanto benignas como malignas, que resultan de la actividad de la enzima farnesil proteína transferasa.

El término "tratar", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, prevenir el trastorno o afección al
20 que tal término se refiere, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al acto de tratar, como se acaba de definir "tratar".

El término "halo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa significa, flúor, cloro, bromo o yodo. Son grupos halo preferidos flúor, cloro y
25 bromo.

El término "alquilo" como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados. Dicho grupo "alquilo" puede incluir un doble o triple enlace carbono-carbono opcional donde dicho grupo alquilo comprende al menos dos
5 átomos de carbono. Se entiende que para restos cíclicos se requieren al menos tres átomos de carbono en dicho grupo alquilo.

El término "alquenilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa restos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos, sin limitación, de grupos alquenilo
10 incluyen 1-propenilo, 1- y 2-butenilo, etc.

El término "alquinilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa restos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos, sin limitación, de los grupos alquinilo incluyen 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, etc.

15 El término "alcoxi" como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa grupos O-alquilo donde "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "arilo" o "aromático", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

20 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa un anillo monocíclico que está constituido sólo por carbonos. Son ejemplos, sin limitación, del grupo cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilalquilo" como se usa en este documento, significa un resto
25 alquilo, como se ha definido anteriormente, que se sustituye con un anillo arilo.

El término "acilo", como se usa en este documento, se refiere a una especie que contiene un doble enlace carbono-oxígeno.

Los términos "heteroaromático" o "heteroarilo", como se usan en este documento, se refieren a restos aromáticos que contienen átomos de oxígeno, nitrógeno
5 o azufre como parte del sistema aromático.

El término "heteroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes saturados que contienen átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados. Dicho grupo "alquilo" puede incluir un doble o triple enlace carbono-carbono opcional donde dicho grupo alquilo
10 comprende al menos dos átomos de carbono.

El término "heterociclilo de 5 a 10 miembros" o "heterociclilo de 5 a 13 miembros", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno entre O, S y N, donde cada grupo heterocíclico
15 tiene de 5 a 10 o de 5 a 13 átomos en el sistema del anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzo-condensados y sistemas de anillo sustituidos con uno o dos restos oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo, un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 13 miembros es un
20 grupo carbazol.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-
25 pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo,

ditianilo, ditiolanilo, dihidropiraniilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo,
 imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-
 azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3*H*-indolilo y quinoliziniilo. Los ejemplos de grupos
 heterocíclicos aromáticos son imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo,
 5 tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo,
 quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo,
 indazolilo, indoliziniilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo,
 purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo,
 benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,
 10 naftiridinilo y fuopiridinilo. Los grupos anteriores, como se derivan de los compuestos
 listados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N donde sea posible. Por
 ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo
 (unido por C).

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en este
 15 documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos
 que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula
 1 que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una gran variedad de sales con
 diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar
 sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de
 20 fórmula 1 son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales
 que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato,
 bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato,
 acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato,
 ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato,
 25 formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-

toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de fórmula 1 que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y particularmente las sales sódica y potásica.

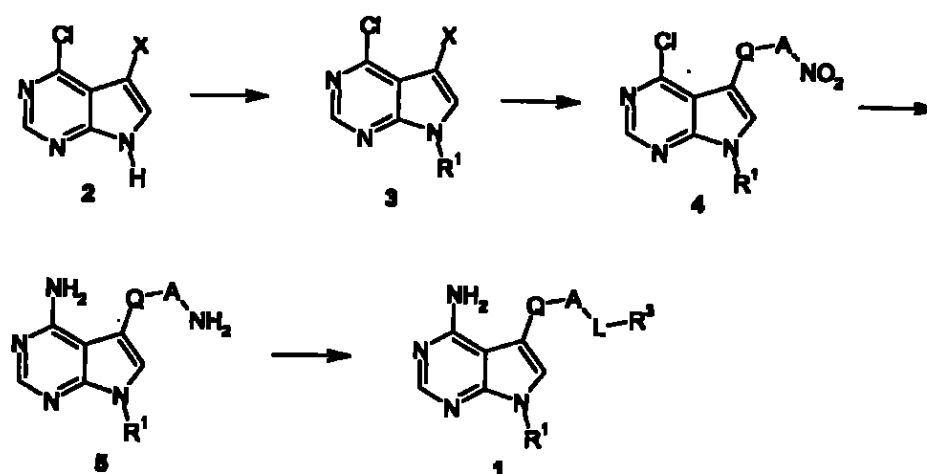
Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la presente invención, a las mezclas de los mismos y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que puedan emplear o contener a los mismos. Los compuestos de fórmula 1 también existen en forma de tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos esos tautómeros y a las mezclas de los mismos.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen y procedimientos para tratar trastornos proliferativos o crecimiento celular anormal a través de la administración de profármacos de compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácídicos se enlazan covalentemente a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxi o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula 1. Los restos aminoácídicos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos naturales denominados comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También se abarcan tipos adicionales de

profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse en forma de amidas o alquil ésteres. Los grupos hidroxil libres pueden derivatizarse usando grupos que incluyen, pero sin limitación, hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se resume en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 5 1996, 19, 115. También se incluyen los profármacos carbamato de grupos hidroxil y amino, como son los profármacos carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxil. También se abarca la derivación de grupos hidroxil como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un alquiléster opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades de éter, amina y 10 ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivatizarse en forma de amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

15 Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente invención (1) se preparan fácilmente de acuerdo con los procedimientos sintéticos familiares para los especialistas en la técnica. El Esquema I ilustra una secuencia sintética general para preparar los compuestos de la presente invención donde Q es un grupo carbonilo (C=O) y R² es un átomo de 20 hidrógeno (H).



Esquema I

El compuesto 2 ($X = H, Br$ o I) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos bibliográficos, por ejemplo, descritos por Townsend y col: J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-1992 o por Ugarkar y col: J. Med. Chem. 2000, 43 (15), 2883. El grupo R^1 en el compuesto 3 puede ser H , alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, restos heterocíclicos, aromáticos o heteroaromáticos con o sin sustituyentes adicionales seleccionados entre uno o más de las siguientes entidades: hidroxilo, alcoxilo, amino, amino sustituido, alquilo, cicloalquilo o restos heterocíclicos. El compuesto 3 se obtiene normalmente vía alquilación simple de 2 usando, por ejemplo, NaH/DMF en presencia de haluro de alquilo o vía una reacción de Mitsunobu. La introducción de átomos halógenos puede realizarse en 2 o 3 usando procedimientos bibliográficos, por ejemplo, descritos por Townsend y col: J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-1992. El compuesto 3 ($X = Br$) puede convertirse en 4 (Q es $C=O$) mediante el tratamiento de 3 con, por ejemplo, n -butillitio en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano (THF), a una temperatura de aproximadamente $-78^\circ C$ durante un periodo de 0,5 a 1 hora y seguido del tratamiento con un cloruro de acilo ($BCOCl$) o amida de Wenreib. Los cloruros de acilo o amidas de Wenreib preferidas tienen normalmente el grupo acilo unido

directamente a un resto aromático ($A = Ar$). Además, un grupo nitro o grupo amino protegido puede estar unido directamente al resto arilo en diversas posiciones, o unido indirectamente a través de una cadena de carbono C1 a C3 saturada o insaturada en diversas posiciones. El resto arilo del cloruro de acilo normalmente es un anillo
5 aromático de cinco o seis miembros no sustituido, o sustituido con halógeno, alcoxi o grupos alquilo pequeños en diversas posiciones del anillo.

El átomo de cloro del compuesto 4 puede reemplazarse con un grupo amino mediante el tratamiento del compuesto con hidróxido de amonio a una temperatura y presión elevadas. Después, el grupo nitro se reduce al grupo amino para formar 5
10 usando procedimientos familiares para los especialistas en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por tratamiento de 5 con cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianato o sometiendo 5 a condiciones de alquilación reductoras con aldehído o cetona, o a condiciones de acoplamiento con ácido carboxílico. Los protocolos para todos los tratamientos/conversiones químicas se
15 establecen bien y son familiares para los especialistas en el campo. Los reactivos usados en estos procedimientos pueden tener su grupo funcional reactivo unido directamente a un resto aromático, o unido indirectamente a una cadena de carbono C1 a C3 saturada o insaturada, o puede estar unido a un resto no aromático. En los casos en los que un resto aromático es parte de estos reactivos, el resto aromático puede ser un anillo de cinco ó 6
20 miembros, con uno o más sustituyentes de halógeno, alquilos inferiores, alcoxilos inferiores y adicionalmente arilos sustituidos o no sustituidos. Este resto aromático también puede estar condensado con otras estructuras de anillo aromáticas. En los casos en los que estos reactivos no están disponibles en el mercado, los reactivos pueden prepararse usando protocolos bien establecidos en el campo, o los compuestos de la
25 presente invención pueden sintetizarse específicamente usando procedimientos

alternativos familiares para los especialistas en el campo, por ejemplo convirtiendo 5 en su fenilcarbamato y posteriormente convirtiendo el carbamato en ureas.

Como alternativa, los cloruros de acilo o las amidas de Weinreb usados en la etapa 1 pueden funcionalizarse con un sustituyente yodo o bromo en diversas posiciones de un anillo. En este caso, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse vía acoplamiento de Suzuki usando ácidos aril y heteroarilbóricos, o acoplamiento de Castro-Stevens usando alquinos terminales sustituidos. Los ácidos bóricos y los alquinos pueden estar unidos a grupos funcionales apropiados, por ejemplo amida, sulfonamida, urea o amina.

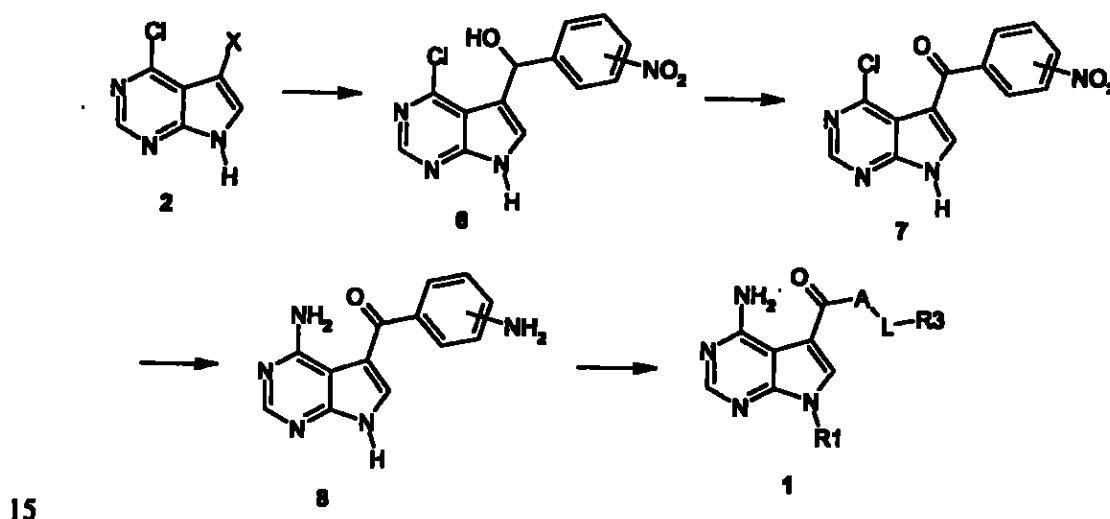
10 Los compuestos de la presente invención en los que Q es un grupo metileno ($Q = CH_2$) pueden prepararse a través de reducción del correspondiente compuesto carbonilo ($Q = CO$) usando protocolos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo las condiciones de Wolff-Kishner o su versión modificada, la condición de Huang Minlon.

15 Los compuestos de la presente invención en los que Q es un enlace de azufre ($Q = S$) pueden prepararse a través de un acoplamiento de tio-Ullman modificado de 2 con diversos tioles aromáticos. Los tioles aromáticos empleados pueden estar funcionalizados con un grupo nitro en diversas posiciones del resto aromático y el grupo nitro se manipula posteriormente a través de una secuencia de síntesis similar a la resumida en el Esquema 1 para obtener compuestos de la presente invención; o los tioles aromáticos pueden estar funcionalizados con los restos adecuados también presentes de forma que el acoplamiento de tio-Ullman forma directamente los compuestos de la presente invención.

25 Los compuestos de la presente invención en los que Q es un sulfoxido ($Q = SO$) o una sulfona ($Q = SO_2$) pueden prepararse a través de la oxidación de los

correspondientes compuestos de engarce de azufre ($Q = S$) usando, por ejemplo, "oxona".

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden prepararse vía el esquema 2, donde el compuesto 2 puede litiarse con *n*-BuLi e inactivarse con un benzaldehído sustituido para formar un alcohol 6. Después, el alcohol puede oxidarse a la correspondiente cetona 7 usando procedimientos familiares para los especialistas en la técnica. La cetona 7 así obtenida puede convertirse en el compuesto bisamino 8 usando protocolos similares a aquellos para la conversión de 4 en 5 resumidos en el esquema 1. El grupo amino en el anillo fenilo del compuesto bisamino 8 puede funcionalizarse selectivamente usando protocolos similares a los empleados en la conversión de 5 en 1, formando de esta manera un conjunto de análogos en los que R^1 es hidrógeno. Este grupo de análogos 8 también puede alquilarse selectivamente sobre N7 usando condiciones de Mitsunobu para formar compuestos 1 de la presente invención.



Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono

asimétricos. Tales mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y químicas mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo las mezclas
5 enantioméricas en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos los isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas y enantiómeros puros se consideran como parte de la invención.

10 Los compuestos de fórmula I que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una gran variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, normalmente se desea en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente
15 inaceptable y después convertir simplemente esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del
20 ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal ácida desecada también puede precipitarse a partir de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

25 Los compuestos de fórmula I que son ácidos en la naturaleza son capaces de

formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y particularmente las sales sódica y potásica. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales

5 básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula 1. Tales sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente por tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que

10 contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando conjuntamente soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En

15 cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar la completa realización de la reacción y los máximos rendimientos del producto final deseado.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores/antagonistas de diversas enzimas/receptores. Están activos contra varias dianas quinasa que están

20 implicadas en la angiogénesis/vasculogénesis, transducción de señal oncogénica y protooncogénica y regulaciones del ciclo celular. Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de varios trastornos hiperproliferativos humanos tales como tumores malignos y benignos del hígado, riñón, vejiga, mama, gástrico, ovárico, colorrectal, de próstata, pancreático, de pulmón, de la

25 vulva, de tiroides, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, craneal y cervical, y

otras afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH). Además, se espera que un compuesto de la presente invención pueda poseer actividad contra varias leucemias y malignidades linfoides.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el
5 tratamiento de trastornos adicionales en los que están implicados expresión aberrante de ligando/receptor, interacción, activación o acontecimientos de señal relacionados con diversas proteínas quinasa. Tales trastornos pueden incluir los de naturaleza neuronal, glial, astrocítica, hipotalámica y otros de naturaleza glandular, macrofágica, epitelial, estromática y blastocoelica en los que están implicados la función, expresión, activación
10 o señalización aberrante de una proteína quinasa. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad terapéutica en trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos que implican tanto quinasas identificadas como todavía sin identificar que se inhiben mediante compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el
15 tratamiento de trastornos adicionales en los que están implicadas las interacciones ligando/receptor o activación o acontecimientos de señalización de expresión aberrante relacionados con diversas proteínas tirosina quinasas. Tales trastornos pueden incluir los de naturaleza neuronal, glial, astrocítica, hipotalámica y otros de naturaleza glandular, macrofágica, epitelial, estromática y blastocoelica en los que están implicados la
20 función, expresión, activación o señalización aberrante de las tirosina quinasas. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad terapéutica en trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos que implican tanto tirosina quinasas identificadas como todavía sin identificar que se inhiben mediante los compuestos de la presente invención.

25 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son inhibidores

selectivos de las tirosina quinasas, Tie-2, TrkA y miembros de una familia relacionada TrkB. La potencia de los compuestos de la presente invención en las tirosina quinasas puede determinarse usando los siguientes ensayos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de fórmula 1 en la inhibición del receptor Tie-2 puede determinarse por el siguiente procedimiento.

La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa Tie-2 se midió en placas Maxisorp de 96 pocillos (Nunc) recubiertas con poli-Glu-Tyr (PGT 4:1 Sigma) por la adición de 100 µl/pocillo de una solución de 25 µg/ml de PGT en PBS. Las placas se incubaron a 37°C durante una noche, y se transfirieron a 4°C hasta su uso. Antes de ensayar el compuesto, se realizaron diluciones apropiadas de compuestos en placas de polipropileno de 96 pocillos. Los compuestos se diluyeron hasta 60 veces las concentraciones finales deseadas en DMSO, y posteriormente se diluyeron hasta 4 veces las concentraciones finales deseadas en tampón fosforilación-DTT (PB-DTT), un tampón compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM y 2 mM de ditioneitol recién añadido (DTT; Sigma). Las placas recubiertas con PGT se retiraron de una temperatura de 4°C y se lavaron 5 veces con TBST, un tampón de lavado compuesto por 1X de solución salina tamponada con Tris obtenido a partir de polvo (Sigma) que contenía monolaurato de polioxietilenosorbitán al 0,1% (Tween-20, Sigma). Se añadieron veinticinco µl de cada dilución del compuesto por pocillo a la placa recubierta con PGT lavada. Después, las placas recibieron 50 µl/pocillo de una solución de ATP 200 mM (Sigma), recién diluido en PB-DTT a partir de una solución madre 50 mM congelada. Los pocillos de control recibieron 50 µl/pocillo de PB-DTT sin ATP. Las reacciones se iniciaron por la adición de 25 µl de proteína de fusión GST-Tie2 purificada en PB-DTT. GST-Tie2 se aisló previamente a partir de células de insecto infectadas con baculovirus GST-Tie2, y se usaron a concentraciones

determinadas para proporcionar señales DO_{430} de aproximadamente 1,0 en presencia de ATP y en ausencia de inhibidores químicos. Las reacciones se dejaron proceder durante 15 minutos a temperatura ambiente con agitación, y finalizaron lavándolas 5 veces con TBST. Para detectar la fosfotirosina, el tampón de lavado se retiró, y cada pocillo recibió 75 μ l de un anticuerpo monoclonal conjugado con peroxidasa de rábano picante contra fosfotirosina (HRP-PY20; Signal Transduction Labs) diluido 1:2000 en tampón de bloqueo, un tampón compuesto por tampón de lavado y albúmina de suero bovino al 5% (BSA:Sigma). Las placas se incubaron durante 30 minutos con agitación a temperatura ambiente y se lavaron 5 veces con tampón de lavado. El anticuerpo HRP-PY20 unido se detectó por la adición de 70 μ l/pocillo del sustrato de micropocillos TMB (KPL), y el desarrollo del color se determinó por la adición de un volumen igual de H_2SO_4 0,9 M. La señal de fondo de pocillos que carecen de ATP se sustrajo de todos los pocillos estimulados con ATP, y se calcularon los valores CI_{50} .

El ensayo celular utilizó NIH/3T3 fibroblastos que expresan un receptor quimérico compuesto por el dominio extracelular del EGFR humano, y el dominio intracelular de la Tie-2 humana. Para medir la actividad celular, se sembraron quince mil células en placas con fondo U de 96 pocillos (Falcon) en Medio Esencial Modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene L-glutamina 2 mM, 0,1 U/ml de penicilina, 0,1 μ g/ml de estreptomicina y suero de ternero fetal al 10% (FCS; todos los suplementos de Gibco). Las células se dejaron unir durante seis horas a 37°C, CO_2 al 5% momento en el que el medio se reemplazó con 190 μ l/pocillo de medio de inanición (medio nuevo que contiene FCS al 0,1%). Las placas celulares volvieron al incubador hasta el siguiente día. Antes de ensayar el compuesto, las diluciones apropiadas de los compuestos se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos. Las series de dilución iniciales comenzaron con la adición de 15 μ l de una solución madre del

compuesto 4 mM en DMSO a 45 µl de DMSO; la concentración resultante de 1 mM se diluyó en un modelo en serie 1:4 en DMSO para dar concentraciones de 1000, 250, 62,5, 15,63, 3,91, 0,98, 0,25 y 0 µM. Después, en una placa de 96 pocillos separada, se añadieron 20 µl de cada dilución del compuesto a 80 µl de medio de inanición para dar las concentraciones del compuesto de 200, 50, 12,5, 3,13, 0,78, 0,20, 0,049 y 0 µM en una concentración de DMSO final del 20%. Para las células de dosis, se añadieron 10 µl de diversas diluciones del compuesto a las placas que contenían células, para dar concentraciones finales del compuesto de 10, 2,5, 0,63, 0,16, 0,039, 0,01, 0,002 y 0 µM en DMSO al 1%. Las placas celulares se dejaron incubar con compuestos durante 60 minutos a 37°C, CO₂ al 5%. Para activar los receptores quiméricos, se añadió EGF recombinante (Sigma) a una concentración final de 200 ng/ml y las placas incubaron durante 10 minutos más a 37°C, CO₂ al 5%. Después, se retiró el medio y las células se fijaron durante 5 minutos sobre hielo con 100 µl/pocillo de metanol frío que contenía 200 µM de NaVO₄. El fijador se retiró y las placas se dejaron secar a temperatura ambiente. Los niveles de fosfotirosina se midieron en un inmunoensayo de resolución en el tiempo con anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con DELFIA Eu-N¹ (PT66) de Perkin ElmerTM. El anticuerpo se diluyó a una concentración final de 0,5 µg/ml en un tampón de ensayo DELFIA (Perkin ElmerTM), y se añadieron 100 µl/pocillo durante 60 minutos a temperatura ambiente con agitación. La solución del anticuerpo se retiró, y las placas se lavaron seis veces usando 300 µl/pocillo de tampón de lavado DELFIA (Perkin ElmerTM). Después del lavado final, se añadieron 100 µl/pocillo de la DELFIA Enhancement Solution (Perkin ElmerTM) a cada pocillo. La DELFIA Enhancement Solution (Perkin ElmerTM) actúa para disociar los iones Europio que forman quelatos altamente fluorescentes. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 5 minutos con agitación, las placas se leyeron sobre un contador Victor 2 Multilabel HTS

(Perkin ElmerTM). La señal de fondo de los pocillos estimulados de forma simulada se sustrae de los pocillos estimulados con EGF, y se calculan los valores CI_{50} .

La actividad *in vitro* de los compuestos de fórmula 1 en la inhibición del receptor TrkA puede determinarse por el siguiente procedimiento.

- 5 La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad tirosina quinasa de TrKA puede medirse usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno, poliGluTyr (PGT, SigmaTM, 4:1). El dominio quinasa del receptor NGF/TrkA humano se expresa en células insecto Sf9 como una proteína de fusión
- 10 glutatión S-transferasa (GST) usando el sistema de expresión baculovirus. La proteína se purifica a partir de los lisados de estas células usando columnas de afinidad de glutatión agarosa. El ensayo enzimático se realiza en placas de 96 pocillos que se recubren con el sustrato PGT (1,0 μ g de PGT por pocillo). La concentración final de ATP en las placas es de 40 μ M. Los compuestos del ensayo primero se diluyen en
- 15 dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyen en serie en una placa de 96 pocillos. Cuando se añaden a las placas PGT, la concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,06%. La enzima recombinante se diluye en el tampón de fosforilación (HÉPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,14 M, $MgCl_2$ 2,2 mM, $MnCl_2$ 2,5 mM, DTT 0,1 mM, Na_3VO_4 0,2 mM). La reacción se inicia por la adición de la enzima recombinante al ATP y a los
- 20 compuestos de ensayo. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente con agitación, la reacción se interrumpe con EDTA 0,5 M, pH 8,0 y después se aspira. Las placas se lavan con tampón de lavado (1X tampón de lavado de imidazol). La cantidad del PGT fosforilado se cuantifica por la incubación con un anticuerpo PY-
- 25 54 conjugado con HRP (HRP es peroxidasa de rábano picante) (Transduction Labs) desarrollado con sustrato ABTS, y la reacción se cuantifica en un lector de placas

Wallac Victor² a 405 nm. La inhibición de la actividad enzimática de quinasa mediante el compuesto de ensayo se detecta como una absorbancia reducida, y la concentración del compuesto que se requiere para inhibir la señal en un 50% se presenta como el valor CI_{50} para el compuesto de ensayo.

- 5 Para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la tirosina quinasa TrkA para la proteína de longitud completa que existe en un contexto celular, pueden usarse las células endoteliales aórticas porcinas (PAE) transfectadas con la TrkA humana. Las células se colocan en placas y se dejan unir a placas de 96 pocillos en los mismos medios (F12 de Ham) con FBS al 10% (suero bovino fetal). Los compuestos de
- 10 ensayo, disueltos en DMSO, se diluyen en serie en bloques de ensayo de 96 pocillos con medios sin suero que contienen albúmina de suero bovino (BSA) sin ácidos grasos al 0,1%. Después, las células se lavan, se les volvió a suministrar medios sin suero con y sin compuestos de ensayo, y se dejan incubar durante 2 horas. Al final de la incubación de 2 horas, se añade NGF (150 ng/ml final) a los medios durante una incubación de 10
- 15 minutos. Las células se lavan y se lisan en tampón de lisis-Tris (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, glicerol al 10%, Na_3VO_4 2 mM, EDTA 0,5 mM, comprimidos de cóctel del inhibidor de proteasa completos sin EDTA). TBS se usa como una solución diluyente para mezclar los lisados celulares. El grado de la fosforilación de TrkA se mide usando un ensayo ELISA. Las placas de 96 pocillos
- 20 Maxisorb negras se recubren por encargo con anticuerpo de cabra anticonejo (Pierce). El anticuerpo Trk(C-14)sc-11 (Santa Cruz) a 0,4 μ g/pocillo se une a las placas durante 2 horas en un tampón de bloqueo SuperBlock en TBS (Pierce). Cualquier anticuerpo no unido se eliminó por lavado de las placas antes de la adición del lisado celular. Después de una incubación de 2 horas de los lisados con el anticuerpo Trk(C-14)sc-11, la
- 25 fosfotirosina asociada a TrKA se cuantifica por revelado con el anticuerpo PY54

conjugado con HRP y el sustrato SuperSignal ELISA Femto (Pierce). La capacidad de los compuestos para inhibir la reacción de autofosforilación estimulada con NGF en un 50%, con relación a los controles estimulados con NGF, se presenta como valor CI_{50} para el compuesto de ensayo.

- 5 La actividad *in vitro* de los compuestos de fórmula I en la inhibición del receptor TrkB puede determinarse por el siguiente procedimiento.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad tirosina quinasa de TrkB puede medirse usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del
10 sustrato exógeno, poliGluTyr (PGT, SigmaTM, 4:1). El dominio quinasa del receptor BDNF/TrkB humano se expresa en células de insecto Sf9 como proteína de fusión glutatión S-transferasa (GST) usando el sistema de expresión baculovirus. La proteína se purifica a partir de los lisados de estas células usando columna de afinidad de glutatión agarosa. El ensayo enzimático se realiza en placas de 96 pocillos que se
15 recubren con sustrato PGT (1,0 µg de PGT por pocillo). El ATP se diluye en tampón de fosforilación (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,14 M, $MnCl_2$ 0,56 mM, DTT 0,1 mM, Na_3VO_4 0,2 mM). La concentración final de ATP en las placas es de 300 µM. Los compuestos de ensayo primero se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyen en serie en una placa de 96 pocillos. Cuando se añade a la placas PGT, a
20 concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,06%. La enzima recombinante se diluye en tampón de fosforilación sin $MnCl_2$. La reacción se inicia por la adición de la enzima recombinante al ATP y a los compuestos de ensayo. Después de 2,5 horas de incubación a 30°C con agitación, la reacción se interrumpe con EDTA 0,5 M, pH 8,0 y después se aspira. Las placas se lavan con tampón de lavado (1X tampón de lavado de
25 imidazol). La cantidad de PGT fosforilado se cuantifica por incubación con un

anticuerpo antifosfotirosina conjugado con HRP, se desarrolla con sustrato ABTS, y la reacción se cuantifica en un lector de placas Wallac Victor² a 405 nm. La inhibición de la actividad enzimática de quinasa por el compuesto de ensayo se detecta como una absorbancia reducida, y la concentración del compuesto que se requiere para inhibir la
5 señal en un 50% se presenta como el valor CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la tirosina quinasa de TrkB para la proteína de longitud completa que existe en un contexto celular, pueden usarse células endoteliales aórticas porcinas (PAE) transfectadas con el TrkB humano. Las células se colocan en placas y se dejan unir a placas de 96 pocillos en los
10 mismos medios (F12 de Ham) con FBS al 10% (suero fetal bovino). Los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO, se diluyen en serie en bloques de ensayo de 96 pocillos con medios sin suero que contienen albúmina de suero bovino sin ácidos grasos al 0,1% (BSA). Después, las células se lavan, se les volvió a suministrar medios sin suero, con o sin compuestos de ensayo y, se dejan incubar durante 2 horas. Al final de la incubación
15 de 2 horas, BDNF (100 ng/ml final) se añade a los medios durante una incubación de 10 minutos. Las células se lavan y se lisan en tampón de lisis-Tris (Tris, 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, glicerol al 10%, Na_3VO_4 2 mM, EDTA 0,5 mM, comprimidos de cóctel del inhibidor de proteasa completos EDTA). TBS se usa como una solución diluyente para mezclar los lisados celulares. El grado de fosforilación de
20 TrkB se mide usando un ensayo ELISA. Las placas de 96 pocillos Maxisorb negras se recubren por encargo con anticuerpo de cabra anticonejo (Pierce). El anticuerpo α -Trk(C-14)sc-11 (Santa Cruz) a 0,4 μ g/pocillo se une a las placas durante 2 horas. en tampón de bloqueo SuperBlock en TBS (Pierce). Cualquier anticuerpo no unido se retira por lavado de las placas antes de la adición del lisado celular. Después de una
25 incubación de 2 horas de los lisados con el anticuerpo Trk(C-14)sc-11, la fosfotirosina

asociada con TrkB se cuantifica por revelado con un anticuerpo antifosfotirosina conjugado con HRP y un sustrato SuperSignal ELISA Femto (Pierce). La capacidad de los compuestos para inhibir la reacción de autofosforilación estimulada con BDNF en un 50%, con relación a los controles estimulados con BDNF, se presenta como el valor CI_{50} para el compuesto de ensayo.

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo "compuesto o compuestos activos") puede efectuarse por cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o de infusión), administración tópica y rectal.

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración y el juicio del médico responsable. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis sencillas o divididas. Para un humano de 70 kg, esta cantidad estaría en el intervalo de aproximadamente 0,05 y aproximadamente 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos aún pueden emplearse dosis mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que tales dosis superiores se dividan primero en diversas dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

El compuesto activo puede aplicarse como una terapia sola o puede implicar una

o más sustancias antitumorales distintas, por ejemplo las seleccionadas entre, por ejemplo, entre, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes de alquilación, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida, anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, citosina arabinósida e hidroxiaurea, o por ejemplo, uno de los anti-
5 metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente europea N° 239362 tal como ácido N-(5-(N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidor del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular, antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas por ejemplo interferón; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrógenos tales como Nolvadex™
10 (tamoxifeno) o, por ejemplo, anti-andrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto puede conseguirse mediante dosificaciones simultaneas, secuenciales o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en forma adecuada para
15 administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución y suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como pomada o crema o para administración rectal como supositorio. Tal composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de
20 dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, vehículos, adyuvantes, etc médicos o farmacéuticos.

Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o
25 suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo,

soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Si se desea, tales formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De esta forma, para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico pueden emplearse junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes de lubricación tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco se usan a menudo para propósitos de formación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blanda y dura. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en éstos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales de coloración o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán claros, para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA., 15ª Edición (1975).

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos para preparar tales compuestos. Se entenderá que el alcance de la presente invención no

está limitado de forma alguna por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

Los procedimientos de cromatografía HPLC preparativa y analítica detallados con referencia a las preparaciones y ejemplos que se presentan más adelante se detallan como sigue.

- 5 **Procedimiento 1, 2 y 3 de HPLC analítico:** Un equipo Gilson HPLC equipado con un detector de diodos y una columna MetaChem Polaris de 5 μ m C18-A20 x 2,0 mm; detección de los picos presentada normalmente en cromatografía de intensidad total y 210 nm de longitud de onda; disolvente A: agua con acetonitrilo al 2% y ácido fórmico al 0,01%, disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,05%; caudal a 1
10 ml/min.

Procedimiento 1 gradiente: 5 al 20% de disolvente B en 1 min, se eleva al 100% de disolvente B a 2,25 min, permanece al 100% de B hasta 2,5 min y vuelve al 5% de B a 3,75 min.

- Procedimiento 2** gradiente: 5 al 20% de disolvente B en 1,25 min, se eleva al
15 50% a 2,5 min, y hasta el 100% de B a 3,25 min, permanece al 100% de B hasta 4,25 min, y vuelve al 5% de B a 4,5 min.

Procedimiento 3 gradiente: permanece al 0% de disolvente B hasta 1,0 min, se eleva a 20% a 2,0 min, hasta el 100% de B a 3,5 min, vuelve al 0% de B a 3,75 minutos.

- Procedimiento 4 de la HPLC analítica:** Un equipo Hewlett Packard-1050
20 equipado con un detector de diodos y una columna de 150 x 4 mm Hewlett Packard ODS Hypersil; detección de los picos presentada a 254 y 300 nm de longitud de onda; disolvente A: agua con tampón de acetato de amonio/ácido acético (0,2 M) disolvente B: acetonitrilo; caudal a 3 ml/min.

- Procedimiento 4** gradiente: 0% al 100% de B en 10 min, mantenido al 100% de
25 B durante 1,5 min.

Procedimiento de la HPLC preparativa: Un equipo Shimadzu HPLC equipado con un detector de diodos y un columna Waters Symmetry o Extera C8, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm; detección de los picos presentada normalmente a 210 nm de longitud de onda; disolvente A: agua con acetonitrilo al 2% y ácido fórmico al 0,1%, disolvente B: 5 acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%; caudal entre 18 y 40 ml/min.

Los procedimientos de gradiente de HPLC preparativa general normalmente son del 0 al 5% lineal de B a 100% de B durante de 10 a 25 min. Para algunos compuestos se usan procedimientos de gradiente especial con una ventana de gradiente más estrecha, adaptados usando procedimientos familiares para los especialistas en la 10 técnica.

Ejemplo 1

1A. 4-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

Se añadió NaH (3,8 g, 95,3 mmol) a una solución de 4-cloro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (10 g, 63,5 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 15 0°C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. En este momento se añadió bromuro de ciclopentilo (18,9 g, 127 mmol) y la reacción se calentó a 60°C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en 20 columna ultrarrápida (9:1 de Hexanos/Acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (10,6 g, 75%). EM: 222,1/224,1 (MH⁺); HPLC Rf: 5,77 min (procedimiento de HPLC 4).

También se emplearon procedimientos de alquilación similares usando Cs₂CO₃ o K₂CO₃ como base, o usando las condiciones de Mitsunobu.

25 1B. 5-Bromo-4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

Se añadió *N*-bromosuccinimida (15,4 g, 86,8 mmol) a una solución de 4-cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (15,4 g, 69,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Después de 12 horas, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las fases
5 orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 de hexanos/acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,8 g, 61%). EM: 300,1/302,0/304,1 (MH⁺); HPLC Rf: 6,68 min (procedimiento de HPLC 4).

1C. (4-Cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-nitro-fenil)-
10 metanona

Se añadió gota a gota *n*-BuLi (22 ml, 2,5 M en Hexano, 55,0 mmol) a una solución de 5-bromo-4-cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (15,0 g, 50,0 mmol) en THF (200 ml) a -78°C. Después de 1 hora, la solución resultante se añadió vía cánula a una solución de Cloruro de 3-Nitrobenzoflo en THF (100 ml) a -78°C. Después
15 de 30 minutos, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 200 ml). El THF se retiró por concentración a presión reducida y la fase orgánica resultante se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (2 x) y agua (1 x), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La recristalización en EtOAc produjo
20 el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,1 g, 65%): EM: 371,2/373,1 (MH⁺); HPLC Rf: 6,59 min (procedimiento de HPLC 4).

1D. (4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-nitro-fenil)-
metanona

Una solución de (4-cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-nitro-
25 fenil)-metanona (11,3 g, 30,5 mmol) y NH₄OH (200 ml) en 1,4-Dioxano (300 ml) se

calentó a 50°C en un reactor a presión. Después de 2 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10,37 g, 97%). EM: 352,1 (MH⁺); HPLC Rf: 5,56 min
5 (procedimiento de HPLC 4).

1E. (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona

Se añadió Fe (8,24 g, 147,55 mmol) a una solución de (4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-nitro-fenil)-metanona (10,37 g, 29,51 mmol) y
10 NH₄Cl (6,31 g, 118,0 mmol) en 1,4-Dioxano (200 ml), EtOH (150 ml) y agua (100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, momento en el que la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de celita eluyendo con EtOAc. El filtrado se secó sobre MgSO₄ y se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9,48 g, 100%). EM: 322,3 (MH⁺); HPLC Rf:
15 4,55 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplo 2

(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(2-amino-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2-Nitrobenzoflo y 5-Bromo-4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina mediante procedimientos
20 análogos a los descritos para la preparación de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona. EM: 322,3 (MH⁺); HPLC Rf: 5,52 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplo 3

25 (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(4-amino-fenil)-

metanona

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-Nitrobenzollo y 5-Bromo-4-cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de (4-amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-aminofenil)-metanona. EM: 322,3 (MH⁺); HPLC Rf: 4,45 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplo 4

N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida

10 Se añadió cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (85,7 mg, ,37 mmol) a una solución de (4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-aminofenil)-metanona (80 mg, 0,25 mmol) en piridina (3 ml). La solución resultante se calentó a 120°C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con agua y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (1 x) y agua (1 x). La fase
15 orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (98:2 de CH₂Cl₂/MeOH) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32 mg, 25%). EM: 514,1/516,1 (MH⁺); HPLC Rf: 6,12 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplos 5-24

20 Los Ejemplos 5-24 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH ⁺	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
5	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-	496,0/498,0	5,93	4

	5-carbonil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida			
6	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida	498,0	5,88	4
7	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida	498,0	5,68	4
8	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-dicloro-bencenosulfonamida	530,0	6,12	4
9	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida	514,1/516,1	6,12	4
10	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida	530,0/531,9	6,16	4
11	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-6-	510,0/512,1	6,10	4

	metil-bencenosulfonamida			
12	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida	400,1	4,62	4
13	<i>N</i> -[2-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida	530,0/532,1	6,18	4
14	<i>N</i> -[2-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida	496,1/498,1	6,04	4
15	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida	498,1	5,65	4
16	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida	498,1	5,32	4
17	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida	514,0/516,1	5,89	4

174
175

18	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida	529,9/531,8	5,95	4
19	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida	496/498;322,2	5,66	4
20	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida	400,2	4,57	4
21	<i>N</i> -{3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil}-metanosulfonamida	438,1	5,15	4
22	<i>N</i> -{3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil}-bencenosulfonamida	500,2	6,05	4
23	<i>N</i> -{3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-	567,9/569,8	6,50	4

	fenil]-prop-2-inil}-2,3-dicloro-bencenosulfonamida			
24	[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico	574,9/576,8	5,86	4

Ejemplo 25

1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea

Se añadió isocianato de 2,6-difluorofenilo (36,1 mg, 0,233 mmol) a una solución de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona (50 mg, 0,15 mmol) en piridina (3 ml). La solución resultante se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con agua y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (98:2 de CH₂Cl₂/MeOH) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg, 28%). EM: 477,2/322,2 (MH⁺); HPLC Rf: 5,66 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplos 26-38

Los Ejemplos 26-38 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 25.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
26	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-	477,1/322,2	6,41	4

176
177

	d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2,4-difluoro- fenil)-urea			
27	1-[3-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrololo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2-cloro-fenil)- urea	475,1/477,2	6,78	4
28	1-[3-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrololo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2,6-difluoro- fenil)-urea	477,2/322,2	5,66	4
29	1-[3-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrololo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-etil-urea	393,2/322,2	4,64	4
30	1-[3-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrololo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2,6-dicloro- piridin-4-il)-urea	510,0	6,42	4
31	1-[2-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrololo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)-	475,2/477,2;322,2	6,12	4

	fenil]-3-(2-cloro-fenil)- urea			
32	1-[2-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2,4-difluoro- fenil)-urea	477,1/322,1	6,13	4
33	1-[4-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2-cloro-fenil)- urea	475,1/477,1	6,36	4
34	1-[4-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2,6-difluoro- fenil)-urea	477,2/322,3	5,44	4
35	1-[4-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-3-(2,4-difluoro- fenil)-urea	477,2/322,3	6,06	4
36	1-[4-(4-Amino-7- ciclopentil-7H-pirrol[2,3- d]pirimidina-5-carbonil)-	489,1/491,2;322,2	5,88	4

178
179

	fenil]-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-urea			
37	1-{3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil}-3-etil-urea	431,2	4,81	4
38	1-{3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil}-3-(2-cloro-fenil)-urea	513,1/515,1	6,32	4

Ejemplo 39

N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida

Se añadió cloruro de 2,6-difluorobenzol (82,1 mg, 0,47 mmol) a una solución
5 de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona
(100 mg, 0,31 mmol) en piridina (3 ml). La solución resultante se calentó a 120°C
durante 1 hora, momento en el que la reacción se interrumpió con agua y se concentró.
El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N y agua. La fase orgánica se
secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna
10 ultrarrápida (97:3 de CH₂Cl₂/MeOH) produjo el compuesto del título en forma de un
sólido blanco (105 mg, 73%). EM: 462,2 (MH⁺); HPLC R_f: 5,70 min (procedimiento
de HPLC 4).

Ejemplos 40-47

Los Ejemplos 40-47 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 39.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			RF (min)	procedimiento
40	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida	462,1	6,27	4
41	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-benzamida	460,1/462,1	6,08	4
42	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida	462,2	5,70	4
43	<i>N</i> -[2-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-benzamida	460,1/462,1	5,86	4
44	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-	460,1/462,1;322,2	5,89	4

120
184

	fenil]-2-cloro-benzamida			
45	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida	462,1/322,2	5,11	4
46	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida	461,9	6,02	4
47	<i>N</i> -{3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil}-acetamida	402,2	4,65	4

Ejemplo 48

(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-[3-(2,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-metanona

Se añadió 2,5-difluorobenzaldehído (88,1 mg, 0,62 mmol) a una solución de (4-
5 Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona (100 mg, 0,31 mmol) y AcOH (18,6 mg, 0,31 mmol) en MeOH (10 ml). Después de 5 minutos se añadió NaCNBH₃. Después de 3 horas, la reacción se interrumpió con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por

cromatografía en columna ultrarrápida (98:2 de CH₂Cl₂/MeOH) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 58%). EM: 448,1 (MH⁺); HPLC Rf: 6,59 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplos 49-56

- 5 Los ejemplos 49-56 enumerados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 48.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH ⁺	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
49	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-[3-(2,6-difluoro-bencilamino)-fenil]-metanona	448,1	6,59	4
50	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-[3-(2,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-metanona	448,1	6,58	4
51	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-[3-(2-cloro-bencilamino)-fenil]-metanona	446,1/448,1	6,94	4
52	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-[2-(2-cloro-bencilamino)-fenil]-metanona	446,2/448,2	7,80	4
53	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-	448,1	7,32	4

182
183

	pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- [2-(2,5-difluoro-bencilamino)- fenil]-metanona			
54	(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- [4-(2,5-difluoro-bencilamino)- fenil]-metanona	448,1	6,48	4
55	(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- [4-(2-cloro-bencilamino)- fenil]-metanona	446,1/448,1	6,86	4
56	(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- [4-(2,6-difluoro-bencilamino)- fenil]-metanona	448,1	6,48	4

Ejemplo 57

N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida

A una mezcla de 0,062 mmol del sustrato y 400 µl de piridina se le añadieron de
5 0,093 a 0,186 mmol de un cloruro de sulfonilo. La mezcla resultante se agitó a 100°C
durante de 2 a 14 horas. La piridina se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de
DMSO y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa, para dar el compuesto
del título en forma de un sólido blanquecino (18 mg, 59%). EM: 496,2 (MH+); HPLC
Rf: 1,9 min (procedimiento de HPLC 2).

103
18A

Los Ejemplos 58-132 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 57.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	EM	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
58	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]- <i>C</i> -metanosulfonyl-metanosulfonamida	477,2	1,5	2
59	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida	529,2	2,0	2
60	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida	489,2	2,5	2
61	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida	525,2	2,5	2
62	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]- <i>C</i> -(3,5-	543,2	2,6	2

184
185

	dicloro-fenil)- metanosulfonamida			
63	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]- <i>C</i> -(3,4- dicloro-fenil)- metanosulfonamida	543,2	2,5	2
64	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-2- trifluorometoxi- bencenosulfonamida	545,2	2,5	2
65	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3- trifluorometoxi- bencenosulfonamida	545,3	2,6	2
66	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-4-fenoxi- bencenosulfonamida	553,4	2,7	2
67	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3-fenoxi- bencenosulfonamida	553,3	2,6	2

68	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico	554,4	2,6	2
69	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico	565,2	2,8	2
70	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida	554,4	2,4	2
71	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-(piridin-4-iloxi)-bencenosulfonamida	554,4	2,0	2
72	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 4-bencenosulfonil-tiofeno-2-sulfónico	607,3	2,5	2
73	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-	607,3	2,5	2

156
187

	carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-bencenosulfonil- tiofeno-2-sulfónico			
74	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-trifluoroacetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolina-7- sulfónico	612,4	2,4	2
75	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-4-(piridin-3- iloxi)-bencenosulfonamida	554,4	2,3	2
76	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-2-ciano- bencenosulfonamida	486,2	1,8	2
77	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-2,5-dimetil- bencenosulfonamida	489,2	2,5	2
78	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-4-metoxi- bencenosulfonamida	491,1	2,3	2

187
188

79	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida	521,4	2,2	2
80	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida	539,3	2,1	2
81	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metoxi-4-metil-bencenosulfonamida	505,3	2,3	2
82	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	539,3	2,3	2
83	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida	493,4	2,4	2
84	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-	509,3	2,4	2

188
189

	metoxi-bencenosulfonamida		.	
85	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida	529,3	2,5	2
86	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]- <i>C</i> -(4-fluorofenil)-metanosulfonamida	493,4	2,3	2
87	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida	509,2	2,6	2
88	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	529,3	2,6	2
89	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfónico	493,4	2,1	2
90	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-	509,3	2,6	2

	7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida			
91	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-bencenosulfonamida	495,1	2,5	2
92	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico	511,3	2,5	2
93	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfónico	529,3	2,2	2
94	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida	497,1	2,5	2
95	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico	511,3	2,5	2
96	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-	497,3	2,4	2

190
191

	7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida			
97	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido quinolina-8-sulfónico	512,3	2,3	2
98	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-diclorobencenosulfonamida	529,3	2,6	2
99	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-difluorobencenosulfonamida	497,3	2,4	2
100	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-5-sulfónico	512,3	2,2	2
101	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-diclorobencenosulfonamida	529,3	2,7	2
102	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-	501,3	2,5	2

191
192

	carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2- sulfónico			
103	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3-cloro-4- fluoro-bencenosulfonamida	513,3	2,5	2
104	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-2,4-dicloro- bencenosulfonamida	529,3	2,6	2
105	4-Acetil- <i>N</i> -[3-(4-Amino-7- ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)- fenil]-bencenosulfonamida	503,3	2,3	2
106	<i>N</i> -(4-[3-(4-Amino-7- ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)- fenilsulfamoi]fenil)- acetamida	518,3	2,1	2
107	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> - pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico	537,4	2,7	2
108	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-	503,4	2,6	2

192
193

	7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida			
109	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida	521,3	2,3	2
110	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]amida del ácido bifenil-3-sulfónico	537,4	2,7	2
111	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	545,1	2,6	2
112	N-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida	503,3	2,6	2
113	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico	413,2	2,0	2
114	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-	479,3	1,9	2

193
199

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico			
115	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico	427,3	2,1	2
116	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico	480,3	2,3	2
117	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico	427,3	2,1	2
118	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida	486,3	2,3	2
119	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida	461,2	2,3	2

194
195

120	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciano-bencenosulfonamida	486,3	2,3	2
121	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-sulfónico	465,3	1,9	2
122	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico	487,4	2,4	2
123	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico	467,2	2,2	2
124	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-vinil-bencenosulfonamida	487,3	2,5	2
125	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida	475,3	2,3	2

195
196

126	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]- <i>C</i> -fenil-metanosulfonamida	475,4	2,3	2
127	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida	475,3	2,4	2
128	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida	475,2	2,4	2
129	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida	479,3	2,4	2
130	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida	479,2	2,3	2
131	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida	479,2	2,3	2
132	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-ciclopentil-	495,2	2,5	2

1476
1477

	7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida			
--	--	--	--	--

Ejemplo 133

1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea

A una mezcla de 0,062 mmol del sustrato y 500 µl de piridina se le añadieron 5 0,075 mmol de un isocianato. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante de 2 a 3 horas. La piridina se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (21 mg, 65%). EM: 498 (MH+); HPLC Rf: 2,4 min (procedimiento de HPLC 2).

10

Ejemplos 134-226

Los Ejemplos 134-226 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 133.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	EM	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
134	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclopentil-urea	432,3	2,2	2
135	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea	446,2	2,3	2

197
198

136	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-ciano-fenil)-urea	465,3	2,4	2
137	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea	470,3	1,8	2
138	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-ctil-6-metil-fenil)-urea	482,3	2,0	2
139	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-isopropil-fenil)-urea	482,3	2,9	3
140	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenil-urea	440,2	2,9	3
141	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-3-ilurea	446,2	2,7	3
142	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-	454,3	2,8	3

198
199

	carbonil)-fenil]-3- <i>p</i> -tolil-urea			
143	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3- <i>m</i> -tolil-urea	454,3	2,8	3
144	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-bencil-urea	454,3	2,7	3
145	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea	458,3	2,8	3
146	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea	458,3	2,8	3
147	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea	458,3	2,8	3
148	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea	465,3	2,8	3
149	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-	465,3	2,1	3

199
200

	carbonil)-fenil]-3-(2-ciano-fenil)-urea			
150	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-benzoil-urea	468,4	2,8	3
151	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metil-bencil)-urea	468,4	2,8	3
152	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metil-bencil)-urea	468,4	2,8	3
153	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metil-bencil)-urea	468,4	2,8	3
154	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenctil-urea	468,4	2,8	3
155	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-urea	468,4	2,9	3
156	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-	468,4	2,9	3

200
201

	7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea			
157	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea	468,4	2,9	3
158	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea	468,4	2,9	3
159	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetil-fenil)-urea	468,4	2,9	3
160	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dimetil-fenil)-urea	468,4	2,8	3
161	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etil-fenil)-urea	468,4	2,8	3
162	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-	468,4	2,9	3

20/20

	carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea			
163	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea	468,2	2,9	3
164	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea	470,2	2,8	3
165	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea	470,2	2,8	3
166	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea	472,3	2,7	3
167	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	472,3	2,9	3
168	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-	472,3	2,7	3

202
203

	bencil)-urea			
169	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea	472,3	2,9	3
170	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea	472,4	2,9	3
171	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea	474,3	2,7	3
172	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea	474,3	2,9	3
173	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea	474,3	2,9	3
174	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea	476,3	2,9	3

203
901

175	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea	476,4	2,9	3
176	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea	476,3	2,9	3
177	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fenil-ciclopropil)-urea	480,4	2,8	3
178	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-urea	482,4	2,7	3
179	1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea	482,2	2,9	3
180	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea	482,3	3,0	3
181	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-	483,3	2,5	3

29/9/05

	7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea			
182	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-urea	484,3	2,8	3
183	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxibencil)-urea	484,4	2,7	3
184	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etoxifenil)-urea	484,4	2,8	3
185	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea	484,4	2,7	3
186	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etoxifenil)-urea	484,4	2,9	3
187	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-	484,4	2,9	3

2/5
2006

	carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea			
188	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea	486,4	2,8	3
189	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea	486,4	2,9	3
190	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-bencil)-urea	488,4	2,8	3
191	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-5-metil-fenil)-urea	488,4	2,6	3
192	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-urea	489,1	2,0	2
193	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-cloro-2-	489,1	2,4	2

206
207

	metil-fenil)-urea			
194	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea	489,3	2,8	2
195	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-naftalen-2-il-urea	491,2	2,5	2
196	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-benzo[b]tiofen-3-il-urea	497,2	2,4	2
197	Éster metílico del ácido 3-{3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}-benzoico	499,3	2,1	2
198	Éster metílico del ácido 4-{3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}-benzoico	499,3	2,0	2
199	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-	501,3	2,0	2

207
208

	carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-urea			
200	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea	501,3	2,1	2
201	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-urea	501,3	2,1	2
202	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	509,2	2,7	2
203	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea	509,3	2,1	2
204	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	509,3	2,6	2
205	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dicloro-	509,2	2,7	2

	fenil)-urea			
206	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-urea	513,3	2,3	2
207	Éster etílico del ácido 4-{3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}-benzoico	513,4	2,6	2
208	Éster etílico del ácido 3-{3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}-benzoico	513,4	2,5	2
209	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-bromo-fenil)-urea	521,2	2,7	2
210	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-urea	523,3	2,8	2
211	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-	523,3	2,6	2

289
28

	carbonil)-fenil]-3-(3,4-dicloro-bencil)-urea			
212	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-urea	525,4	2,7	2
213	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-urea	527,2	2,3	2
214	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-urea	527,2	2,3	2
215	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-urea	527,3	2,0	2
216	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urca	527,3	2,5	2
217	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-3-	527,3	2,4	2

20
21

	trifluorometil-fenil)-urea			
218	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-bencil-fenil)-urea	531,2	2,7	2
219	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-bencil-fenil)-urea	531,4	2,8	2
220	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fenoxi-fenil)-urea	533,2	2,5	2
221	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea	533,0	2,4	2
222	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea	533,1	2,4	2
223	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-	541,2	2,5	2

342
212

	urea			
224	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclohexil-urea	447,2	1,7	2
225	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluorobencil)-urea	473,1	1,9	2
226	1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea	483,1	1,9	2

Ejemplo 227

Éster fenílico del ácido [3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-carbámico

Se añadió NaH (0,21 g, 5,1 mmol) a una solución de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona (1,5 g, 4,7 mmol) en THF (35 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió cloroformiato de fenilo (0,82 g, 5,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3,5 horas más, se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción bruta se trituró (CH₂Cl₂) y se filtró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,78 g, 87%). EM: 442,3 (MH⁺);

242
25

HPLC Rf: 2,5 MIN (procedimiento de HPLC 2).

Ejemplo 228

1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclopropil-urea

5 Se añadió ciclopropilamina (130 mg, 2,3 mmol) a una solución de éster fenílico del ácido [3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)fenil]-carbámico (50 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 4:96→15:85 de MeOH:CH₂Cl₂)
10 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (44 mg, 95%). EM: 405,2 (MH⁺); HPLC R_f: 4,73 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplos 229-238

Los Ejemplos 229-238 listados en la siguiente tabla se prepararon usando
15 procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 228.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
229	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclobutil-urea	419,3	5,31	4
230	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclopropilmetil-urea	419,3	5,28	4

2/3
2/4

231	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metil-ciclohexil)-urea	460,9	1,8	2
232	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-piperidin-4-il-urea	448,1	3,91	4
233	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea	365,2	4,03	4
234	3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-1-bencil-1-metil-urea	469,6	6,15	4
235	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido piperidina-1-carboxílico	433,5	5,63	4
236	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-piridin-4-ilmetil-urea	456,5	4,48	4
237	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-	442,5	4,78	4

249
215

	carbonil)-fenil]-3-piridin-4-il- urea			
238	[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-amida del ácido morfolina-4-carboxílico	435,5	4,60	4

Ejemplo 239

239A. 3-Yodo-N-metoxi-N-metil-benzamida

Una solución de ácido 3-yodo-benzoico (5,0 g, 20,15 mmol), cloruro de tionilo (3,6 g, 30,2 mmol) y DMF (10 ml) en CH₂Cl₂ (100 ml) se calentó a reflujo durante 3
5 horas. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadió clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (2,16 g, 22,2 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 g, 20,2 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se interrumpió con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con
10 CH₂Cl₂ (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (6:4 de hexanos/acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,69 g, 63%). EM: 291,8 (MH⁺); HPLC Rf: 4,87 min (procedimiento de HPLC 4).

15 239B. (4-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-yodo-fenil)-metanona

Se añadió gota a gota *n*-BuLi (3,65 ml, 2,5 M en hexanos, 9,14 mmol) a una solución de 5-bromo-4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,5 g, 8,31 mmol) en THF (50 ml) a -78°C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 3-yodo-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (2,29 g, 7,8 mmol) en THF (10 ml). Después de 30

minutos la reacción se interrumpió con agua y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄. La recristalización en MeOH produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,74 g, 49%).

5 EM: 451,9/453,9 (MH⁺); HPLC Rf: 7,44 min (procedimiento de HPLC 4).

239C. Éster *tert*-butilico del ácido prop-2-inil-carbámico

Se añadió gota a gota propargilamina (9,6 g, 174,4 mmol) a una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (46,1 g, 211,0 mmol) en THF (70 ml). Después de 12 horas, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en éter dietílico y se lavó con
10 agua (1 x) y salmuera (1 x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (26 g, 97%).

239D. Éster *tert*-butilico del ácido {3-[3-(4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil}-carbámico

15 Una solución de (4-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-yodo-fenil)-metanona (500 mg, 1,1 mmol), éster *tert*-butilico del ácido prop-2-inil-carbámico (341 mg, 2,2 mmol), Yoduro de Cobre (21 mg, 0,11 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (77 mg, 0,11 mmol) y diisopropilamina (111 mg, 1,1 mmol) en THF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. Después de 24 horas, la reacción se
20 interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (7:3 de hexanos/acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (452 mg, 86%). EM: 479,2/481,2 (MH⁺); HPLC Rf: 7,26 min (procedimiento de HPLC 4).

25 239E. Éster *tert*-butilico del ácido {3-[3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirroló[2,3-

216
217

d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(4-Cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil)-carbámico (452 mg, 0,94 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para (4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-nitro-fenil)-metanona. EM: 460,3/360,3 (MH⁺); HPLC Rf: 6,45 min (procedimiento de HPLC 4).

239F. (4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-[3-(3-amino-prop-1-inil)-fenil]-metanona

Se introdujo HCl (g) en una solución de éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-prop-2-inil)-carbámico (421 mg, 0,92 mmol) en MeOH (50 ml). Después de 5 minutos, la reacción se concentró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (376 mg, 100%). EM: 360,2 (MH⁺); HPLC Rf: 4,05 min (procedimiento de HPLC 4).

Ejemplo 240

15 240A. (4-Cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(4'-dimetilamino-bifenil-3-il)-metanona

Una solución de (4-Cloro-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-yodo-fenil)-metanona (100 mg, 0,22 mmol), ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico (42,9 mg, 0,26 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7,7 mg, 0,011 mmol) y K₂CO₃ (45,6 mg, 0,33 mmol) en 20 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 90°C. Después de 24 horas, la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (8:2 de hexanos/acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg 47%). EM: 445,1/447,1 (MH⁺); HPLC Rf: 8,05 min (procedimiento de 25 HPLC 4).

32
258

**240B. (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(4'-
dimetilamino-bifenil-3-il)-metanona**

Una solución de (4-Cloro-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(4'-
dimetilamino-bifenil-3-il)-metanona (40 mg, 0,089 mmol) y NH₄OH (2 ml) en 1,4-
5 dioxano (2 ml) se calentó a 50°C en un tubo sellado. Después de 12 horas, la reacción se
concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida
(95:5 de CH₂Cl₂/MeOH), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido
amarillo (28 mg, 74%). EM: 426,0 (MH⁺); HPLC Rf: 7,38 min (procedimiento de
HPLC 4).

10

Ejemplos 241-246

Los Ejemplos 241-246 listados en la siguiente tabla se prepararon usando
procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 240.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH ⁺	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
241	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)- (3-furan-2-il-fenil)-metanona	373,2	6,52	4
242	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)- (3-benzofuran-2-il-fenil)- metanona	423,2	7,60	4
243	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)- bifenil-3-il-metanona	383,2	6,95	4
244	(4-Amino-7-ciclopentil-7H-	401,2	7,04	4

248
249

	pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- (4'-fluoro-bifenil-3-il)- metanona			
245	(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- (2'-cloro-bifenil-3-il)- metanona	417,1/419,2	7,36	4
246	(4-Amino-7-ciclopentil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)- (3-yodo-fenil)-metanona	433,1	6,62	4

Ejemplo 247

247A. 7-Ciclopentil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

A un tubo a presión con dioxano (5 ml) se le añadieron 4-Cloro-7-ciclopentil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y después hidróxido de amoniaco (5 ml). El tubo a presión se selló y se calentó a 120°C durante una noche. Todos los disolventes se retiraron vía presión reducida y el residuo se purificó a través de una columna ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol: 97/3). El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco (300 mg, 92%). EM: 329,1 (MH+); HPLC Rf: 5,018 min; pureza por HPLC: 99%.

10 247B. Éster *tert*-butílico del ácido (3-mercaptop-fenil)-carbámico

A un matraz de fondo redondo con acetona (8 ml) se le añadieron 3-amino-bencenotiol (501 mg, 4 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,75 g, 8 mmol) y 3 ml de bicarbonato sódico saturado. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se extrajo con EtOAc (150 ml) y HCl 1 N (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró.

15

219
220

La purificación a través de una columna ultrarrápida (EtOAc/Hexanos: 1/3) produjo el producto en forma de un aceite incoloro transparente (730 mg, 81%). EM: 226,1 (MH+); HPLC Rf: 6,152 min; pureza por HPLC: 99%.

247C. Éster *tert*-butílico del ácido [3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-carbámico

A un matraz de fondo redondo con DMF (5 ml) se le añadieron 7-Ciclopentil-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamina, CuI, *N*-metilmorfolina y éster *tert*-butílico del ácido (3-mercapto-fenil)-carbámico. La reacción se calentó a 110°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (80 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación a través de una columna ultrarrápida produjo el producto en forma de un sólido amarillo claro (108 mg, 85%). EM: 426,1 (MH+); HPLC Rf: 6,332 min; pureza por HPLC: 96%.

247D. 5-(3-Amino-fenilsulfanil)-7-ciclopentil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [3-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-carbámico (108 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de MeOH y Cloruro de Metileno (4 ml/2 ml) se le burbujeó con gas HCl durante 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (79 mg, 96%). EM: 326,2 (MH+); HPLC Rf: 5,332 min; pureza por HPLC: 90%.

247E. 1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-

2/10
22/

fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea

A un matraz de fondo redondo con piridina (3 ml) se le añadieron 5-(3-Amino-fenilsulfanil)-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (16,3 mg, 0,05 mmol) y 1,3-Difluoro-2-isocianato-benceno (15,5 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La purificación a través de una columna ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol: 96/4) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (9,8 mg, 41%). EM: 481,1 (MH⁺); HPLC Rf: 7,559 min; pureza por HPLC: 96%.

10

Ejemplos 248-252

Los Ejemplos 248-252 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 247.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH ⁺	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
248	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea	481,1	7,559	4
249	1-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea	481,1	7,613	4
250	N-[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-2,6-difluoro-	502,1	6,231	4

22/22

	bencenosulfonamida			
251	1-[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea	481,2	7,581	4
252	1-[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea	481,1	7,572	4

Ejemplos 253-256

Los Ejemplos 253-256 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 y con el Ejemplo 247E como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			RF (min)	procedimiento
253	N-[2-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida	502,1	5,972	4
254	N-[2-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-ilsulfanil)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida	502,1	5,992	4
255	N-[4-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-	502,1	6,231	4

27/23

	ilsulfanil)-fenil]-2,6-difluoro- bencenosulfonamida			
256	<i>N</i> -[4-(4-Amino-7-ciclopentil- 7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5- ilsulfanil)-fenil]-2,4-difluoro- bencenosulfonamida	502,1	6,237	4

Ejemplo 257

257A. 4-Cloro-7-ciclopropilmetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Se añadió (bromometil)ciclopropano (7,6 ml, 78 mmol) a una solución de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (10,0 g, 65 mmol) y carbonato de cesio (25,4 g, 78
5 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 1:9→2:8 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,9 g, 95%). EM: 208,5 (MH⁺); HPLC R_f: 5,21 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 100%.

10 257B. (4-Amino-7-ciclopropilmetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-Cloro-7-ciclopropilmetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de (4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-(3-amino-
15 fenil)-metanona. EM: 308,4 (MH⁺); HPLC R_f: 4,17 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplos 258-260

Los Ejemplos 258-260 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 con el Ejemplo 257B como

223
224

material de partida

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
258	[3-(4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico	454,5	5,18	4
259	N-[3-(4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida	517,4	6,01	4
260	N-[3-(4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida	483	5,54	4

Ejemplos 261-268

Los Ejemplos 261-268 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 25 con el Ejemplo 257B como

5 material de partida

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
261	1-[3-(4-Amino-7-	462	6,08	4

224
225

	ciclopropilmetil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3-(2-cloro- fenil)-urea			
262	1-[3-(4-Amino-7- ciclopropilmetil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3- <i>m</i> -tolil-urea	441,5	5,85	4
263	1-[3-(4-Amino-7- ciclopropilmetil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3-ciclohexil- urea	433,5	5,58	4
264	1-[3-(4-Amino-7- ciclopropilmetil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3-(3-metil- bencil)-urea	455,5	5,67	4
265	1-[3-(4-Amino-7- ciclopropilmetil-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5- metil-fenil)-urea	459,5	6,14	4
266	1-[3-(4-Amino-7- ciclopropilmetil-7H-	459,5	6,02	4

230
226

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea			
267	1-[3-(4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea	496,4	6,74	4
268	1-[3-(4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea	463,5	6,19	4

Ejemplo 269

N-[3-(4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de (4-Amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de *N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida. EM: 447 (MH⁺); HPLC R_t: 5,56 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplo 270

10 270A. 4-Cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadió yodometano (12,2 ml, 195 mmol) a una solución de 4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (15,0 g, 97,7 mmol) y carbonato de cesio (47,7 g, 146,5 mmol)

226
227

en DMF (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se interrumpió con H₂O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 2:8→3:7 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15,4 g, 94%). EM: 168,5 (MH⁺); HPLC R_f: 3,45 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 96%.

270B. (4-Amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona

10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-Cloro-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona. EM: 268,1 (MH⁺); HPLC R_f: 3,17 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 92%.

15 Ejemplos 271-272

Los Ejemplos 271-272 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 con el Ejemplo 270B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
271	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida	477,3	5,63	4
272	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-metil-7H-	444,4	5,04	4

212
228

	pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida			
--	---	--	--	--

Ejemplos 273-274

Los Ejemplos 273-274 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 25 con el Ejemplo 270B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
273	1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea	423,4	5,37	4
274	1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea	456,3	6,12	4

5

Ejemplo 275

275A. N-Metoxi-2,N-dimetil-3-nitro-benzamida

Se añadió carbonildiimidazol (9,8 g, 60,7 mmol) a una solución de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (10 g, 55 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina a 0°C, se agitó durante 30 minutos y se calentó a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas

278
238

y se inactivó con K_2CO_3 acuoso (10%, 200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 6:4 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,6 g, 21%). EM: 225 (MH^+); HPLC R_f : 3,96 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 98%.

275B. (4-Cloro-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(2-metil-3-nitro-fenil)-metanona

Se añadió gota a gota *n*-Butilitio (2,5 M en hexanos, 14,3 mmol) a una suspensión de 5-Bromo-4-cloro-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (3,7 g, 13,6 mmol) y éter etílico (75 ml), se enfrió a $-78^\circ C$ y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió *N*-metoxi-2,*N*-dimetil-3-nitro-benzamida (4,0 g, 17,7 mmol), se agitó durante 2 horas, se inactivó con NH_4Cl acuoso (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 3:7 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,84 g, 38%). EM: 357,5 (MH^+); HPLC R_f : 2,0 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 100%.

275C. (4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-2-metil-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-Cloro-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(2-metil-3-nitro-fenil)-metanona mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona. EM: 310,1 (MH^+); HPLC R_f : 1,3 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 100%.

270
23

Ejemplos 276-281

Los Ejemplos 276-281 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 con el Ejemplo 275C como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			RF (min)	procedimiento
276	<i>N</i> -[3-[4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida	485	1,9	2
277	<i>N</i> -[3-[4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida	519,4	2,0	2
278	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida	486,5	1,8	2
279	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida	503	2,1	2
280	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-	519,4	2,2	2

236
231

	carbonil)-2-metil-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida			
281	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida	499	2,1	2

Ejemplos 282-286

Los Ejemplos 282-286 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 25 con el Ejemplo 275C como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
282	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea	498	2,1	2
283	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea	464	2,0	2
284	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-isopropil-urea	395,5	1,3	2

232

285	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea	498,4	2,2	2
286	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea	465,5	2,1	2

Ejemplo 287

(3-Amino-2-cloro-fenil)-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-Bromo-4-cloro-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina y 2-Cloro-N-metoxi-N-metil-3-nitro-benzamida mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de (4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-(3-amino-2-metil-fenil)-metanona. EM: 330,3 (MH⁺); HPLC R_f: 1,6 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 99%.

Ejemplos 288-293

10 Los Ejemplos 288-293 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 con el Ejemplo 287 como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			R _f (min)	procedimiento
288	N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2,4-	540	2,2	2

232
233

	dicloro-bencenosulfonamida			
289	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida	505,4	2,0	2
290	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida	539,8	2,1	2
291	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida	523,4	2,0	2
292	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida	519,4	2,0	2
293	<i>N</i> -[3-(4-Amino-7-isopropil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida	507	2,0	2

Ejemplos 294-299

Los Ejemplos 294-299 listados en la siguiente tabla se prepararon usando

233
234

procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 25 con el Ejemplo 287 como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			RF (min)	procedimiento
294	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea	519	2,7	2
295	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3- <i>m</i> -tolil-urea	464	2,2	2
296	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea	519	2,7	2
297	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea	484,4	2,2	2
298	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-isopropil-urea	416	1,5	2
299	1-[3-(4-Amino-7-isopropil-	486	2,3	2

234
235

	7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea			
--	---	--	--	--

Ejemplo 300

300A. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (14,4 g, 82,7 mmol) durante un
5 periodo de 1 hora (exotermia) a una solución de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
(6,4 g, 41,4 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (25,0
g, 124 mmol) y trifenilfosfina (21,7 g, 82,7 mmol) en THF (500 ml). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío. La
mezcla de reacción bruta se lavó con EtOAc, se filtró y se concentró al vacío. La
10 purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice 5:95→15:85 de
EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,5
g, 93%). EM: 338 (MH⁺); HPLC R_f: 6,21 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por
HPLC: 91%.

300B. Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-amino-5-(3-amino-benzoil)-pirrol[2,3-
15 d]pirimidin-7-il]-piperidina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-
cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico mediante procedimientos
análogos a los descritos para la preparación de (4-Amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-5-il)-(3-amino-fenil)-metanona. EM: 437,5 (MH⁺); HPLC R_f: 5,18 min
20 (procedimiento de HPLC 4); pureza de HPLC: 100%.

300C. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(3,5-dicloro-fenil)-
ureido]-benzoil}-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico

735
236

Se añadió isocianato de 3,5-diclorofenilo (0,26 g, 1,37 mmol) a una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-[4-amino-5-(3-amino-benzoil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidina-1-carboxílico (0,5 g, 1,15 mmol) en piridina (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 4,5 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas en un tubo sellado, se inactivó con H₂O (13 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con CuSO₄ (3 x 15 ml), H₂O (20 ml) y salmuera (30 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción bruta se trituró en CH₂Cl₂ y se filtró, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,45 g, 63%). EM: 625,5 (MH⁺); HPLC R_f: 7,48 min (procedimiento de HPLC 4); pureza de HPLC: 100%.

300D. 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea

Una solución de TFA/CH₂Cl₂ (0,49 ml/3,5 ml) se añadió a una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(3,5-dicloro-fenil)-ureido]-benzoil}-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico (0,2 g, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas y se concentró al vacío. La mezcla de reacción bruta se inactivó con H₂O (5 ml) y Na₂CO₃ (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,16 g, 93%). EM: 525,5 (MH⁺); HPLC R_f: 5,35 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 84%.

300E. 1-{3-[4-Amino-7-(1-etil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea

Una solución de 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea (100 mg, 0,19 mmol) y acetaldehído (8,4 mg,

2/36
23x

0,19 mmol) en DMF/THF (20%, 10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (61 mg, 0,29 mmol), se agitó durante 3,5 horas y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento de HPLC 2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 10%). EM: 553,5 (MH⁺); HPLC R_f: 1,7 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplos 301-309

Los Ejemplos 301-309 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 300C-E con el Ejemplo 300B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
301	1-{3-[4-Amino-7-(1-bencil-piperidin-4-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea	615,5	2,6	2
302	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-benzoil}-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico	588,6	2,5	2
303	1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-	488,5	1,3	2

2370
230

	5-metil-fenil)-urea			
304	1-{3-[4-Amino-7-(1-isobutil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea	581,5	1,7	2
305	1-{3-[4-Amino-7-(1-isobutil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	544,6	1,5	2
306	1-{3-[4-Amino-7-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	542,6	1,4	2
307	1-{3-[4-Amino-7-(1-etil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	516,6	0,9	2
308	1-{3-[4-Amino-7-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-	579,5	1,6	2

23/8
23/8

	dicloro-fenil)-urea			
309	1-{3-[4-Amino-7-(1-bencil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	578,7	1,7	2

Ejemplo 310

1-{3-[4-Amino-7-(1-benzoil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea

Una solución de 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea (100 mg, 0,19 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol) y ácido benzoico (24 mg, 0,19 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento de HPLC 2), proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg, 14%). EM: 629,5 (MH⁺); HPLC R_f: 2,5 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplos 311-315

Los Ejemplos 311-315 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 300C-D y 310 con el Ejemplo 300B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH ⁺	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
311	1-{3-[7-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-	567,5	2,1	2

239
236

	fenil}-3-(3,5-dicloro-fenil)- urea			
312	1-{3-[4-Amino-7-(1-isobutiril- piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil]- fenil}-3-(2-fluoro-5-metil- fenil)-urea	558,2	2,0	2
313	1-{3-[4-Amino-7-(1-benzoil- piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil]- fenil}-3-(2-fluoro-5-metil- fenil)-urea	592,2	2,2	2
314	1-(3-{4-Amino-7-[1-(piridina- 4-carbonil)-piperidin-4-il]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil}-fenil)-3-(2-fluoro-5- metil-fenil)-urea	593,2	1,8	2
315	1-{3-[7-(1-Acetil-piperidin-4- il)-4-amino-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil]- fenil}-3-(2-fluoro-5-metil- fenil)-urea	530,2	1,8	2

Ejemplo 316

Terc-butil-amida del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(3,5-dicloro-fenil)-ureido]-benzoil}-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico

Una solución de 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea (50 mg, 0,091 mmol) e isocianato de *t*-butilo (9 mg, 0,091 mmol) en piridina (2 ml) se agitó en un tubo sellado durante 4 horas a 40°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento de HPLC 2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 31%). EM: 624,5 (MH⁺); HPLC R_f: 2,6 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplo 317

Terc-butil-amida del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-benzoil}-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico

Se preparó *terc*-butil-amida del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-benzoil}-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 300C-D y 316 con el Ejemplo 300B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			R _f (min)	procedimiento
317	<i>Terc</i> -butil-amida del ácido 4-(4-amino-5-{3-[3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-ureido]-benzoil}-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-piperidina-1-carboxílico	588,7	2,2	2

Ejemplo 318

1-[3-(4-Amino-7-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea

Una solución de 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-

24/2/22

carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea (100 mg, 0,19 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (22 mg, 0,19 mmol) en DMF/CH₂Cl₂ (2/3, 5 ml) se agitó en un tubo sellado durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento de HPLC 2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,8 mg, 19%). EM: 603,5 (MH⁺); HPLC R_f: 2,3 min (procedimiento de HPLC 2); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplo 319

10 1-{3-[4-Amino-7-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea

Se preparó 1-{3-[4-Amino-7-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 300C-D y 318 con el Ejemplo 300B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
319	1-{3-[4-Amino-7-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	566,1	2,1	2

15 Ejemplo 320

320A. Éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-amino-5-[3-(3,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-benzoil]-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-piperidina-1-carboxílico

Se añadió cloruro de 3,5-diclorofenilsulfonilo (2,8 g, 11,5 mmol) a una solución

242
243

de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-amino-5-(3-amino-benzoil)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidina-1-carboxílico (2,5 g, 5,7 mmol) en piridina (55 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 12 horas en un tubo sellado, se inactivó con H₂O (45 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con CuSO₄ (3 x 150 ml), H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción bruta se filtró, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,5 g, 41%). EM: 646,5 (MH⁺); HPLC R_f: 6,95 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 100%.

320B. N-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-amino-5-[3-(3,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-benzoil]-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-piperidina-1-carboxílico mediante procedimientos análogos a los descritos para la preparación de 1-[3-(4-Amino-7-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea. EM: 546,5 (MH⁺); HPLC R_f: 4,91 min (procedimiento de HPLC 4); pureza por HPLC: 100%.

Ejemplos 321-324

Los Ejemplos 321-324 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 300E con el Ejemplo 320B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
321	N-{3-[4-Amino-7-(1-bencil-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil]-	536,5	6,20	4

343
27A

	fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida			
322	<i>N</i> -{3-[4-Amino-7-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida	600	xx	2
323	<i>N</i> -{3-[4-Amino-7-(1-etil-piperidin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida	574,5	1,6	2
324	<i>N</i> -{3-[4-Amino-7-(1-isobutil-piperidin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida	602,5	1,9	2

Ejemplos 325-328

Los Ejemplos 325-328 listados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 310 con el Ejemplo 320B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
325	<i>N</i> -{3-[7-(1-Acetil-piperidin-4-il)-4-amino-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-	588,5	1,6	2

24/6
25

	d]pirimidina-5-carbonil]- fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida			
326	<i>N</i> -{3-[4-Amino-7-[1-(piridina- 4-carbonil)-piperidin-4-il]-7 <i>H</i> - pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil]-fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida	651,5	1,9	2
327	<i>N</i> -{3-[4-Amino-7-(1-benzoil- piperidin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- d]pirimidina-5-carbonil]- fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida	650,5	2,3	2
328	<i>N</i> -{3-[4-Amino-7-(1- isobutiril-piperidin-4-il)-7 <i>H</i> - pirrolo[2,3-d]pirimidina-5- carbonil]-fenil}-3,5-dicloro- bencenosulfonamida	616,5	2,1	2

Ejemplo 329

Terc-butil-amida del ácido 4-{4-Amino-5-[3-(3,5-dicloro-
bencenosulfonilamino)-benzoil]-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-piperidina-1-carboxílico

Se preparó *terc*-butil-amida del ácido 4-{4-Amino-5-[3-(3,5-dicloro-
5 bencenosulfonilamino)-benzoil]-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-piperidina-1-carboxílico
mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 316 con el Ejemplo
320B como material de partida.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	MH+	HPLC	
			Rf (min)	procedimiento
329	<i>Terc</i> -butil-amida del ácido 4- {4-Amino-5-[3-(3,5-dicloro- bencenosulfonilamino)- benzoil]-pirrolo[2,3- d]pirimidin-7-il)-piperidina-1- carboxílico	645,5	2,3	2

Los siguientes compuestos también se prepararon usando los procedimientos descritos en esta solicitud:

- 7-Ciclopentil-5-(1*H*-indol-5-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina;
5-[1-(2-Cloro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina;
7-Ciclopentil-5-[1-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina;
7-Ciclopentil-5-[1-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina;
10 7-Ciclopentil-5-[1-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina;
7-Ciclopentil-5-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina;
7-Ciclopentil-5-[1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7*H*-pirrolo[2,3-
15 *d*]pirimidin-4-ilamina;
7-Ciclopentil-5-[1-(tolueno-2-sulfonil)-1*H*-indol-5-il]-7*H*-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-ilamina;

246
25

- N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-2,4-
10 difluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-ilmetil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- 15 5-(3-Amino-bencil)-7-ciclopentil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxifenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxifenil]-*C*-(3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonamida;
- 20 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxifenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxifenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxifenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 25

247
958

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-10 fenil]-3-ciclohexil-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- Éster etílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butirilamino}-4-trifluorometil-oxazol-5-carboxílico;
- 15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dicloro-20 fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dicloro-

248
249

bencil)-urea;

N-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-
5 bencenosulfonamida;

1-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;

N-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

10 *N*-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

N-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

N-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;

1-{3-[4-Amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;

20 {3-[4-amino-7-(2-hidroxi-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;

25

249
250

N-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

N-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

5 1-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-urea;

1-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-*m*-tolil-urea;

10 1-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-(3-etil-fenil)-urea;

N-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

N-{3-[4-Amino-7-(2-morfolin-4-il-etil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

15 1-(3-{4-Amino-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil}-fenil)-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;

1-(3-{4-Amino-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil}-fenil)-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;

20 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea;

N-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

25 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-

260
251

bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-*C*-(3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-
5 urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;

N-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

10 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclohexil-urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-bencil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
15 fluoro-5-metil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-bencil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-bencil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida;

20 *N*-[3-(4-Amino-7-bencil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
25 metoxi-5-metil-fenil)-urea;

25/252

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metil-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-

252
253

- fluoro-2-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-
5 fluoro-4-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
10 N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
1-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
15 metoxi-5-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
20 1-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea;
N-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Amino-7-sec-butil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-
25 cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

29/3
25

N-[3-(4-Amino-7-*sec*-butil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-*sec*-butil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

5 *N*-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-etil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-ciclobutil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida;

25 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-

25A
253

ciano-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-
difluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-
5 dicloro-bencenosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-
cloro-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
cloro-fenil)-urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*p*-
tolil-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
etil-fenil)-urea;

15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
isopropil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
isopropil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
metoxi-fenil)-urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
metoxi-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
etoxi-fenil)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
metilsulfanil-fenil)-urea;

205
256

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-propil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-butil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-thiofen-3-il-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-o-

286
257

- tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-bencil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-ciano-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-benzoil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metil-bencil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metil-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-bencil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea;
- 1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 25

25/4
25/6

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-bencil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-etoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea;
- 10 Éster metílico del ácido 4-{3-[3-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido}-benzoico;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-bencil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-

- cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
5 *terc*-butil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-isopropil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenil-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-*C*-fenil-metanosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-
15 trifluorometil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida;
- 20 [3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-
25 difluoro-bencenosulfonamida;

259
200

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida;

5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;

10 [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciano-bencenosulfonamida;

15 [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;

20 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;

25 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-

- cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- 4-Acetil-*N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida;
- 10 [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido naftalen-2-sulfónico;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido quinolin-8-sulfónico;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-*tert*-butil-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 25

247
962

- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-butoxi-bencenosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfónico;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-*C*-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2,2,1]hept-1-il)-metanosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-naftalen-1-il-etanosulfónico;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-dicloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-
- 20 fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-difluoro-bencenosulfonamida;
- 25 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-

262
263

dicloro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-

metoxi-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,5-

5 dicloro-bencenosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-

isopropil-urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-propil-

urea;

10 1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenil-

urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-

2-il-urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-

15 ciclohexil-urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*p*-tolil-

urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*o*-tolil-

urea;

20 1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-

urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-bencil-

urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-

25 fluoro-fenil)-urea;

263
26A

- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metil-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-

264
265

trifluorometil-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-dicloro-fenil)-urea;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida;

[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida;

[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico;

15 [3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-*C*-fenil-metanosulfonamida;

20 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida;

25 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;

265
266

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;

5 [3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfónico;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-ciano-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciano-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;

15 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

20 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-*C*-(4-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;

25 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-cloro-

268
267

bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-

bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-

5 4-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-

4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-cloro-

4-fluoro-bencenosulfonamida;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-*C*-(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-

clorofenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-

15 urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-

urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*p*-tolil-urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metoxi-

20 fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-difluoro-

fenil)-urea;

1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dimetil-

fenil)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetil-



267
268

- fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-dicloro-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-difluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*o*-tolil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-



269
228

- fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dicloro-
- 5 fenil)-urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-(piridin-4-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-(piridin-3-iloxi)-bencenosulfonamida;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-isopropil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-propil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-tiofen-2-il-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-*p*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
- 25 fenil]-3-*o*-tolil-urea;



270
271

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-bencil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-ciano-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-metil-bencil)-urea;
- 15 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 25 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-

27
272

- fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
5 fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 10 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida;
- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
15 fenil]-bencenosulfonamida;
- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-*C*-fenil-metanosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
25 fenil]-3-metil-bencenosulfonamida;

22
229

- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;
- [5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfónico;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-10 fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2-ciano-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-ciano-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-20 fenil]-4-metoxil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-metoxil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
- 25 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-

273
231

- fenil]-C-(4-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
- 5 fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-C-(3,4-dicloro-fenil)-ctanosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metil-
- 15 bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,6-dicloro-
- 25 bencenosulfonamida;

- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-(piridin-3-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fenoxi-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida;
- 1- [3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-metoxi-
- 10 bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenoxi-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-(piridin-4-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-
- 20 bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N*-{3-[4-Amino-7-(4-metoxi-bencenosulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- 25 *N*-{3-[4-Amino-7-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-

275
276

- carbonil]-fenil}-2,4-difluoro-bencenosulfonamida;
- N*-{3-[4-Amino-7-(4-fluoro-bencenosulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil]-fenil}-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
- 5 fenil]-bencenosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-*C*-fenil-metanosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
- 15 fenil]-3-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;
- [3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
- 25 fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida;

276
277

- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-10 fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-*C*-(4-fluoro-fenil)-metanosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-*C*-(3,4-dicloro-fenil)-metanosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-20 fenil]-3-(piridin-2-iloxil)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-(piridin-4-iloxil)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-4-(piridin-3-iloxil)-bencenosulfonamida;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-

277
278

- fenil]-3-propil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-fenil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
5 fenil]-3-*p*-tolil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-*o*-tolil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-bencil-urea;
10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
15 fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(2-ciano-fenil)-urea;
20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(4-ciano-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(3-metil-bencil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
25 fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;

278
278

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-10 fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-20 fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-

228
200

- fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-
5 fenil]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-
fenil]-3-isopropil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-fenil-urea;
10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-tiofen-2-il-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(etilfenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
15 metilfenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-*o*-tolil-urea;
20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-*m*-tolil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-*p*-tolil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
25 metilfenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(2-ciano-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(2-etil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(2,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(2,3-dimetil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metilfenil]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-

281
202

- metilfenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
5 metilfenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
15 metilfenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-
metilfenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-
carbonil)-4-metil-fenil]-urea;
20 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-
carbonil)-4-metil-fenil]-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-
fenil]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-
25 fenil]-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)-urea;

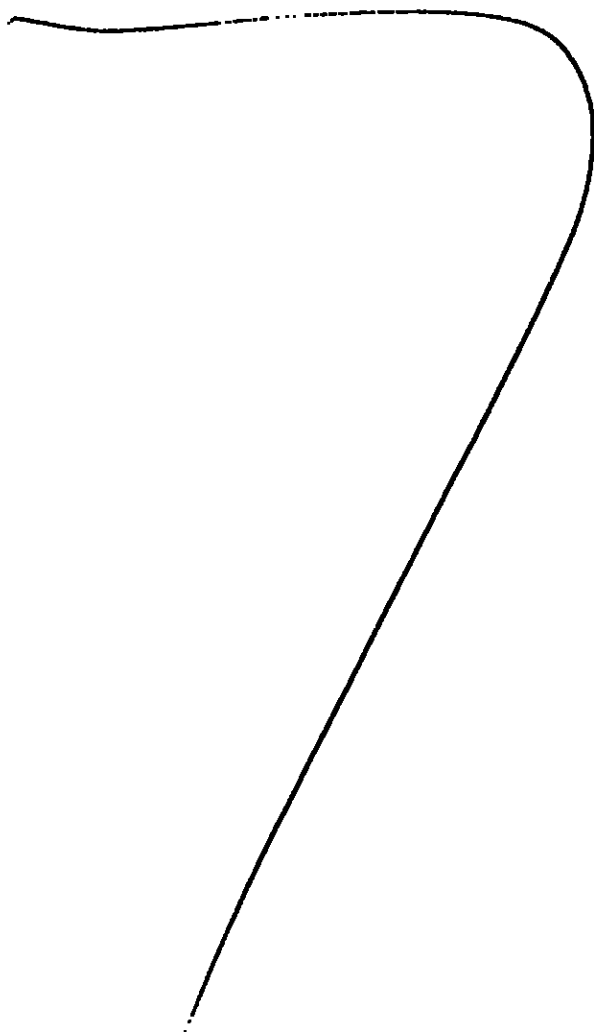
28
203

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(2-cloro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(5-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(4-terc-butil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-

283
284

fenil]-3-bencil-urea; y

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-metil-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea.

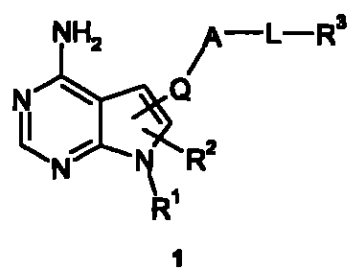


284
205

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1



5

o a una sal, profármaco, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, CR¹¹R¹², NR¹¹ y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2;

10

A es un enlace, arilo C₆-C₁₀, anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, alquilo C₃-C₈ y anillo heteroalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los anteriores grupos A está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵;

15

L es -(CH₂)_p- donde p es un número entero de 0 a 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -CH₂O-; -CH₂S-; -CH₂N(R)-; -C(NR)-; -CH₂N(C(O)R)-; -CH₂N(C(O)OR)-; -CH₂N(SO₂R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO₂R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -

20

C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -

285
286

- SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR^X)O-; -
N(R)P(OR^X)-; -N(R)P(O)(OR^X)O-; -N(R)P(O)(OR^X)-; -N(C(O)R)P(OR^X)O-; -
N(C(O)R)P(OR^X)-; -N(C(O)R)P(O)(OR^X)O-; -N(C(O)R)P(OR^X)-, -CH(R)S(O)-; -
CH(R)S(O)₂; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)O-; -
5 CH(R)S-; -CH(R)N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -
CH(R)C(=NOR)-; -CH(R)C(O)-; -CH(R)CH(OR)-; -CH(R)C(O)N(R)-; -
CH(R)N(R)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)-; CH(R)N(R)S(O)₂; -CH(R)OC(O)N(R)-; -
CH(R)N(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)O-; -CH(R)S(O)N(R)-; -CH(R)S(O)₂N(R)-; -
CH(R)N(C(O)R)S(O)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-; -CH(R)N(R)S(O)N(R)-; -
10 CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)N(R)C(O)-;
CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-; -CH(R)OS(O)N(R)-; -CH(R)OS(O)₂N(R)-; CH(R)N(R)S(O)O-
; -CH(R)N(R)S(O)₂O-; -CH(R)N(R)S(O)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-; -
CH(R)SON(C(O)R)-; -CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-; -CH(R)N(R)SON(R)-; -
CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)O-; -CH(R)N(R)P(OR^X)O-; -CH(R)N(R)P(OR^X)-;
15 -CH(R)N(R)P(O)(OR^X)O-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^X)-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^X)O-; -
CH(R)N(C(O)R)P(OR^X)-; -CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^X)O- o -CH(R)N(C(O)R)P(OR^X)-,
donde cada uno de R y R^X se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆,
alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, donde
cada uno de los grupos R y R^X anteriores está opcionalmente sustituido
20 independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo sustituido,
cicloalqueno de 5 a 8 miembros, grupo aromático de 6 a 10 miembros, grupo
aromático de 5 a 13 miembros, grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y grupo
heterobicicloalquilo, y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente
25 sustituido con de 1 a 5 grupos R¹⁰;

286
287

R^2 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , grupo aromático de 6 a 10 miembros, grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, $-(CH_2)_{0-3}NR^6R^7$ y $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR^6R^7$, y cada uno de los grupos R^2 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 ;

5 R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , grupo aromático $-(CH_2)_tC_6-C_{10}$, $-(CH_2)_t$ (grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y cada uno de los grupos R^3 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^5 ;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^9$, $-SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_tOR^9$, $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_q$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-SO_2(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_t-$ de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es

10

15

20

25

207
208

un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6;

5 cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6, y los
10 restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^6 y R^7 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6, con
la condición de que donde R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^6 y R^7 no están ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R^8 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 6;

15 cada uno de R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;
y

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o R^{11} y R^{12} tomados juntos forman un anillo alquilo o heteroalquilo de 3 a 7 miembros.

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, $CR^{11}R^{12}$ y NR^{11} .

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO y $CR^{11}R^{12}$.

208
209

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde Q es CO.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es arilo C₆-C₁₀, un anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, alquilo C₃-C₈, y un anillo heteroalquilo de 3 a 8 miembros, y cada uno de los grupos A anteriores está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R⁵.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁹, SO₂NR⁶R⁷, -SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁷, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_tOR⁹, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qNR⁶R⁷, -(CH₂)_jNR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_qNR⁹C(O)R⁸, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_tO(CH₂)_qOR⁹, -(CH₂)_jNR⁷(CH₂)_tR⁶, donde j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos -(CH₂)_t- y -(CH₂)_t- de los grupos R⁵ anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono donde t es un número entero de 2 a 6 y los restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R⁵ anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_tNR⁶R⁷, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_t(heterociclilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_tO(CH₂)_qOR⁹ y -(CH₂)_tOR⁹, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde L es -(CH₂)_p- donde p es un número entero de 0 a 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; OC(O)N(R)-; -

389
290

N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-;
N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -
S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -
N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -
5 N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O- y donde cada R se selecciona
independientemente entre H, acilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo
heteroaromático de 5 ó 6 miembros, y donde cada uno de los grupos R anteriores está
opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y
alcoxi C₁-C₆.

10

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde L es -N(SO₂R)- o -
N(R)C(O)N(R)- y donde cada R se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆,
alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros y donde
cada uno de los grupos R anteriores está opcionalmente sustituido independientemente
15 con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona entre
el grupo compuesto por H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, y un grupo
heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los grupos R¹ anteriores está
20 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R³.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se
selecciona entre el grupo compuesto por:

1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
cloro-fenil)-urea;

25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-

296
241

- metoxi-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ctil-fenil)-urea;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- 10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-15 fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-25 fluoro-2-metil-fenil)-urea;

29/2

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*p*-tolil-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-etil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-isopropil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-

29/2/20

- etoxil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea;
- 5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,5-dimetil-fenil)-urea;
- 10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,5-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,3-dimetil-fenil)-urea;
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2,4-dimetil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-2-il-urea;
- 20 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-tiofen-3-il-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-ciclohexil-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-*o*-tolil-urea;
- 25

293
247

- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
etil-fenil)-urea;
- 1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-
carbonil)-fenil]-urea;
- 5 1-(4-Acetil-fenil)-3-[3-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-
carbonil)-fenil]-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
10 etoxil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-
metoxi-2-metil-fenil)-urea;
- éster metílico del ácido 4-{3-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-
d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-ureido} benzoico
- 15 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
metilsulfanil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
cloro-bencil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
20 cloro-5-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-
cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(2-
cloro-6-metil-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(5-

- cloro-2-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
5 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-(4-*terc*-butil-fenil)-urea;
10 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-isopropil-urea;
1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fenil-urea;
N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida;
15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
20 [3-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico;
N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-25 cloro-2-metil-bencenosulfonamida;

293
246

[3-(4-amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)fenil]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-*tert*-butil-bencenosulfonamida;

5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-4-butoxi-bencenosulfonamida;

10 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida;

15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3,4-difluoro-bencenosulfonamida;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;

25 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-

29/6
297

fenil]-3-*m*-tolil-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
5 fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;

N-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
15 fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
fenil]-3-*m*-tolil-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
fenil]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea;

20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
fenil]-3-ciclohexil-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea;

1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-
25 fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 10 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 25 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-

- fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
5 fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-
15 fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)urea;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- 20 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-fluoro-
25 fenil]-*C*-(3,5-dicloro-fenil)-metanosulfonamida;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 5 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-fenil]-3-
10 (piridin-2-iloxi)-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 15 *N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- N*-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-cloro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
20 fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-urea;
- 25 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-

300
301

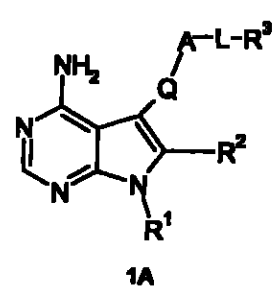
- fenil]-3-(4-cloro-2-metil-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-[3-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-4-cloro-
- 5 fenil]-3-*m*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-*p*-tolil-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-*o*-tolil-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
- 15 fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-ciano-fenil)-urea;
- 20 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-ciano-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-
- 25 fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea;

- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea;
- 5 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea;
- 1-(4-Acetil-fenil)-3-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-urea;
- 10 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 15 *N*-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metoxi-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3,5-dicloro-fenil)-urea;
- 1-[5-(4-Amino-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-5-carbonil)-2-metil-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea; y las sales, profármacos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.
- 20

11. Un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto
- 25 de la reivindicación 1 que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal.

362
38

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho crecimiento celular anormal es cáncer.
- 5 13. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente anti-tumoral seleccionado entre el grupo compuesto por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, 10 anti-metabolitos, agentes intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos.
14. Una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular 15 anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1A



20

o a una sal, profármaco, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del

393
28A

mismo, donde:

Q se selecciona entre el grupo compuesto por CO, CR¹¹R¹², NR¹¹ y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2;

A es un enlace, arilo C₆-C₁₀, anillo heteroaromático de 5 a 13 miembros, alquilo C₃-C₈ y anillo heteroalquilo de 3 a 8 miembros y cada uno de los anteriores grupos A está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵;

L es -(CH₂)_p- donde p es un número entero de 0 a 5; -O-; -S-; -S(O)-; -S(O)₂-; -N(R)-; N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO₂R)-; -CH₂O-; -CH₂S-; -CH₂N(R)-; -C(NR)-; -CH₂N(C(O)R)-; -CH₂N(C(O)OR)-; -CH₂N(SO₂R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO₂R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)-; -N(R)S(O)₂-; -OC(O)N(R)-; -N(R)C(O)N(R)-; -NRC(O)O-; -S(O)N(R)-; -S(O)₂N(R)-; -N(C(O)R)S(O)-; -N(C(O)R)S(O)₂-; -N(R)S(O)N(R)-; -N(R)S(O)₂N(R)-; -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)N(R)C(O)-; -S(O)₂N(R)C(O)-; -OS(O)N(R)-; -OS(O)₂N(R)-; -N(R)S(O)O-; -N(R)S(O)₂O-; -N(R)S(O)C(O)-; -N(R)S(O)₂C(O)-; -SON(C(O)R)-; -SO₂N(C(O)R)-; -N(R)SON(R)-; -N(R)SO₂N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR^x)O-; -N(R)P(OR^x)-; -N(R)P(O)(OR^x)O-; -N(R)P(OR^x)-; -N(C(O)R)P(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -N(C(O)R)P(O)(OR^x)O-; -N(C(O)R)P(OR^x)-; -CH(R)S(O)-; -CH(R)S(O)₂-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)O-; -CH(R)S-; -CH(R)N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)-; -CH(R)N(C(O)OR)-; -CH(R)N(SO₂R)-; -CH(R)C(=NOR)-; -CH(R)C(O)-; -CH(R)CH(OR)-; -CH(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂-; -CH(R)OC(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)N(R)-; -CH(R)N(R)C(O)O-; -CH(R)S(O)N(R)-; -CH(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)-; -CH(R)N(C(O)R)S(O)₂-; -CH(R)N(R)S(O)N(R)-; -CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)N(R)C(O)-; -CH(R)S(O)N(R)C(O)-;

CH(R)S(O)₂N(R)C(O)-; -CH(R)OS(O)N(R)-; -CH(R)OS(O)₂N(R)-; CH(R)N(R)S(O)O-;
 ; -CH(R)N(R)S(O)₂O-; -CH(R)N(R)S(O)C(O)-; -CH(R)N(R)S(O)₂C(O)-; -
 CH(R)SON(C(O)R)-; -CH(R)S(O)₂N(C(O)R)-; -CH(R)N(R)SON(R)-; -
 CH(R)N(R)S(O)₂N(R)-; -CH(R)C(O)O-; -CH(R)N(R)P(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(OR^x)-;
 5 -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)O-; -CH(R)N(R)P(O)(OR^x)-; -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)O-; -
 CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)-; -CH(R)N(C(O)R)P(O)(OR^x)O- o -CH(R)N(C(O)R)P(OR^x)-,
 donde cada uno de R y R^x se selecciona independientemente entre H, acilo C₁-C₆,
 alquilo C₁-C₆, grupo C₆-aromático y grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, donde
 cada uno de los grupos R y R^x anteriores está opcionalmente sustituido
 10 independientemente con 1-3 átomos halo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo sustituido,
 cicloalqueno de 5 a 8 miembros, grupo aromático de 6 a 10 miembros, grupo
 heteroaromático de 5 a 13 miembros, grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y
 grupo heterobicycloalquilo, y cada uno de los grupos R¹ anteriores está opcionalmente
 15 sustituido con de 1 a 5 grupos R¹⁰;

R² es H, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, grupo aromático de 6 a 10
 miembros, grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8
 miembros, -(CH₂)₀₋₃NR⁶R⁷ y -(CH₂)₀₋₃C(O)NR⁶R⁷, y cada uno de los grupos R²
 anteriores está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R⁵;

20 R³ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, grupo aromático -(CH₂)₁C₆-C₁₀, -
 (CH₂)₁(grupo heteroaromático de 5 a 13 miembros) y heterocicloalquilo de 3 a 8
 miembros, y cada uno de los grupos R³ anteriores está opcionalmente sustituido con de
 1 a 5 grupos R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por halo,
 25 ciano, trifluorometoxi, trifluorometilo, -C(O)R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -

OR^9 , $-SO_2NR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-NR^6SO_2R^7$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,
 $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, $-(CH_2)_tOR^9$, $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), -
 $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), -
 $(CH_2)_tO(CH_2)_q$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10
5 miembros), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$, -
 $(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^9C(O)R^8$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$, -
 $(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_tR^6$, $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y
 $-SO_2(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde j es un número entero de 0 a 2, t es
un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, los restos $-(CH_2)_q$ - y $-(CH_2)_t$ -
10 de los grupos R^5 anteriores incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-
carbono donde t es un número entero de 2 a 6, y los restos alquilo, arilo y heterociclilo
de los grupos R^5 anteriores están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente entre halo, ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, -
 $NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tNR^6R^7$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo C_1-C_6 , -
15 $(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y $-(CH_2)_tOR^9$, donde t es
un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , -
 $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y -
 $(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6, y los
20 restos alquilo, arilo y heterociclilo de los grupos R^6 y R^7 anteriores están opcionalmente
sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo,
ciano, trifluorometilo, $-C(O)R^8$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , -
 $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_tO(CH_2)_qOR^9$ y -
 $(CH_2)_tOR^9$, donde t es un número entero de 0 a 6 y q es un número entero de 2 a 6, con
25 la condición de que donde R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^6

306
307

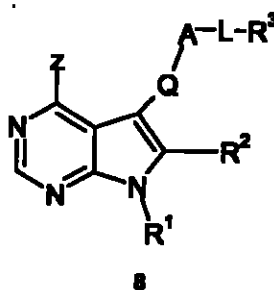
y R^7 no están ambos unidos al nitrógeno directamente a través de un oxígeno;

cada R^8 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 5 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 6;

5 cada uno de R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;
y

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o R^{11} y R^{12} tomados juntos forman un anillo alquilo o heteroalquilo de 3 a 7 miembros,

10 que comprende tratar un compuesto de fórmula 8 en la que Z es halo

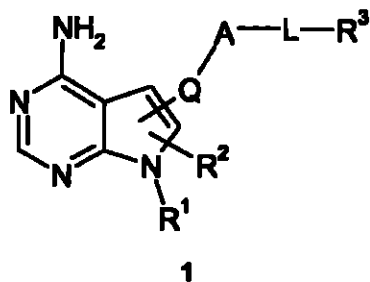


con un compuesto de fórmula H_3N .

307
308

Resumen

La invención se refiere a compuestos de fórmula 1



5 o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q, A, L, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1 y a procedimientos para tratar trastornos hiperproliferativos en un mamífero por la administración de los compuestos de fórmula 1.

308
309

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
c/o Jackie Lawrence
PFIZER INC
Eastern Point Road,
Mailstop 8260-1615
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 22 de marzo de 2005, PFIZER INC. Departamento de Patentes,
Presentaciones extranjeras Groton.

Fecha de envío: 17.03.2005
Referencia del solicitante o representante: PC25088A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05841
Fecha de presentación internacional: 08.12.2003
Fecha de prioridad: 19.12.2002
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

309
310

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J.

Tel: + 49 89 2399-8048

3/0
311

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25088A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05841
Fecha de presentación internacional: 08.12.2003
Fecha de prioridad: 19.12.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
C07D487/04
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de __hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 28.01.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 17.03.2005
Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465
Funcionario Autorizado: Rudolf, M.

Tel: +49 89 2399-8604

311
312

312
103

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05841

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-133 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó

313
31A

☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 11-13 con respecto a la aplicabilidad industrial

puesto que:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11-13 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

314
315

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
- ☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 5, 6, 8, 10-13,15
	No:	Reivindicaciones 1-4, 7, 9, 14
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 6, 8
	No:	Reivindicaciones 1-5, 7, 9, 11-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-10, 14,-15
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

Ver hoja adjunta

315
316

Sección III:

Las reivindicaciones 11-13 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones encontradas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Sección V:

1. Los siguientes documentos han sido citados en el reporte de búsqueda:

- D1: US-A-6 051 577 (ALTMANN EVA) 18 de abril de 2000 (2000-04-18)
D2: WO 97/32879 A (CIBA GEIGY AG; ALTMANN EVA (CH);
MISSBACH MARTIN (CH); WILDER LEO (CH) 12 de septiembre de 1997
D3: THOMAS E RENAULT ET AL: "Síntesis de análogos no nucleósidos de
toyocamicina, sangivamicina, y tiosangivamicina: influencia de varios 7-sustituyentes
sobre actividad antiviral" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, SOCIEDAD
AMERICANA DE QUÍMICA. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 4, 1996, páginas
873-880, XP002139583 ISSN: 0022-2623
D4: ADDELHAMID A O ET AL: "REACCIONES CON
ENAMINONITRILOS HETEROCÍCLICOS: SÍNTESIS DE DERIVADOS DE
PIRROLO-2,3-BIPYRIDINA, PIRROLO-2,3-DIPYRIDINA Y PIRROL"
HETEROCYCLOS, XX, XX, vol. 27, no. 8, 1988, páginas 1861-1866, XP000973572
ISSN: 0385-5414
D5: WO 00/17202 A (BASF AG; MAZDIYASNI HORMOZ (US); DENG
BOJUAN B (US); HIRST GAVIN (US)) 30 MARCH 2000
D6: DE 31 45 287 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 19 de mayo de
1983
D7: STEINHILBER D ET AL: "NUEVA CLASE DE INHIBIDORES DE LA
5-LIPOXIGENASA: CORRELACIÓN ENTRE LA INHIBICIÓN DE LA
PRODUCCIÓN DE LTB4 Y LA QUIMIOLUMINISENCIA DE GRANULOCITOS
POLIMORFONUCLEARES HUMANOS" INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA,
NUEVA YORK, NY, US, vol. 3, no. 5, 1986, páginas 271-277, XP009004659 ISSN:
0724-8741
D8: FOLKERS G ET AL: "MODELAJE MOLECULAR DE SITIOS
ACTIVOS DE INHIBIDORES DE OXIDASA DE XANTINA CON ACTIVIDAD
ANTIINFLAMATORIA" JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS, GUILFORD,
GB, vol. 3, no. 4, diciembre 1985, páginas 146-150, XP009004653 ISSN: 0263-7855
D9: MUELLER, CHRISTA E. ET AL: "7-deaza-2-feniladeninas: relaciones
estructura-actividad de potentes A1 selectivos antagonistas de receptores de adenosina"
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1990), 33(10), 2822-8 CODEN:
JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1990, XP002275842
D10: RENAULT, THOMAS E. ET AL: "Diseño, síntesis, actividad contra el
citomegalovirus de análogos no fosforilables de toyocamicina, sangivamicina, y
tiosangivamicina" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (1992),

316
317

2(12), 1755-1760 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, vol. 2, no. 12, 1992, páginas 1755-1760, XP002275843

D11: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 de abril de 2001, TAYLOR, EDWARD C. ET AL: "Síntesis de pirrolo[2,3-d]pirimidinas. La fracción agilcon (agylcon) de la toyocamicina" XP002275844 obtenido a partir de STN Database no. de acceso 1965:403323

D12: DALY J W ET AL: "7-DEAZA-9-FENILADENINAS UNA NUEVA CLASE DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ADENOSINA" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 37, no. 19, 1988, páginas 3749-3753, XP002928089 ISSN: 0006-2952

D1 divulga el uso de compuestos para el tratamiento del cáncer (col. 5, líneas 45-55). Los compuestos de la presente fórmula (I) son en parte considerados como una selección de los compuestos sugeridos en D1, en tanto que corresponden a la fórmula general divulgada en D1 (por ejemplo, para $-Q-A-L-R^3$ = metilo). La materia de las reivindicaciones 1-3, 7, 9, 11-14 por lo tanto es obvia a la luz de D1.

Los compuestos reivindicados también son considerados como una selección entre los compuestos anti-tumorales divulgados en D2 (fórmula (I)). La materia de las reivindicaciones 1-3, 5, 7, 9, 11-14 por lo tanto es obvia a la luz de D2.

D3 y D4 divulgan compuestos que desvirtúan novedad para la materia comprendida en las reivindicaciones 1-4 y 7 (D3, compuestos 5j, 5l; D4, compuestos 8a, b).

D5 divulga compuestos para el tratamiento de por ejemplo el cáncer, los cuales difieren de los compuestos reivindicados en la presente por cuanto un grupo Q tal como se requiere en los compuestos presentes no está presente.

El intercambio de halógeno en las 4-halo-pirrolo[2,3-d]pirimidinas por amoniaco para formar los derivados 4-amino está descrito en D6, página 6, reacción (IV) > (I); página 9, líneas 12-18; ejemplos 4, 5. La materia de la reivindicación 15 carece de nivel inventivo a la luz de D6.

D7 divulga compuestos (6, 11) los cuales corresponden a la presente fórmula (I) y los cuales son citados para enfrentar la novedad de las reivindicaciones 1-3, 7 y 9. El compuesto III de D8 es citado para enfrentar la novedad de las reivindicaciones 1-3, 7 y 9. Los compuestos 1,2,4,9,10 de D9 (tabla 1) y los compuestos 9a, 9c de D10 desvirtúan la novedad de la materia en las reivindicaciones 1-4,7,9,14.

Los compuestos de D11 con número de registro 1488-48-8 y 1501-10-6, y los compuestos 2-4,14 y 16 de D12 desvirtúan la novedad de la materia en las reivindicaciones 1-4,7,9, y 14.

Para la evaluación de las reivindicaciones 11-13 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero

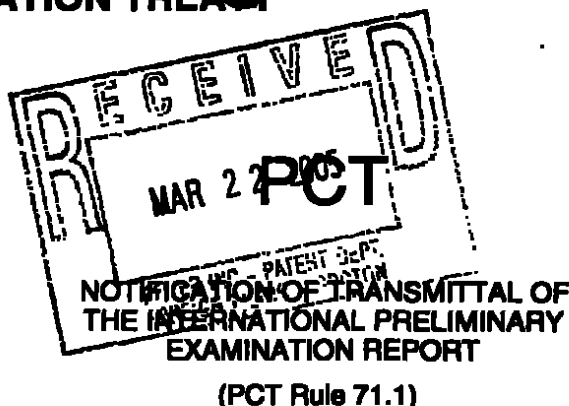
permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

3/7
B10

PATENT COOPERATION TREATY

318
319

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

LUMB, J. Trevor
PFIZER INC.
c/o Jackie Lawrence
Eastern Point Road,
Mailstop 8260-1615
Groton, Connecticut 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year) 17.03.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25088A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/05841

International filing date (day/month/year)
08.12.2003

Priority date (day/month/year)
19.12.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Ullrich, J
Tel. +49 89 2369-8048



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

316
320

Applicant's or agent's file reference PC25088A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/IB 03/05841	International filing date (day/month/year) 08.12.2003	Priority date (day/month/year) 19.12.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D487/04			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 28.01.2004		Date of completion of this report 17.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465		Authorized Officer Rudolf, M Telephone No. +49 89 23699-8804 	

370
321

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/05841**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-133 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

32/322

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/05841**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 11-13 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-13 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	5,6,8,10-13,15
	No: Claims	1-4,7,9,14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	6,8
	No: Claims	1-5,7,9,11-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10,14-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

32/32

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/05841

To section III:

Claims 11-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

To section V:

1. The following documents are cited in the search report:

- D1: US-A-6 051 577 (ALTMANN EVA) 18 April 2000 (2000-04-18)
- D2: WO 97/32879 A (CIBA GEIGY AG ; ALTMANN EVA (CH); MISSBACH MARTIN (CH); WIDLER LEO (CH) 12 September 1997 (1997-09-12)
- D3: THOMAS E RENAULT ET AL: "Synthesis of Non-nucleoside Analogs of Toyocamycin, Sangivamycin, and Thiosangivamycin: Influence of Various 7-Substituents on Antiviral Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 4, 1996, pages 873-880, XP002139583 ISSN: 0022-2623
- D4: ABDELHAMID A O ET AL: "REACTIONS WITH HETEROCYCLIC ENAMINONITRILES: SYNTHESIS OF PYRROLO2,3-BPYRIDINE, PYRROLO2,3-DPYRIMIDINE AND PYRROLE DERIVATIVES" HETEROCYCLES, XX, XX, vol. 27, no. 8, 1988, pages 1861-1866, XP000973572 ISSN: 0385-5414
- D5: WO 00/17202 A (BASF AG ; MAZDIYASNI HORMOZ (US); DENG BOJUAN B (US); HIRST GAVIN (US)) 30 March 2000 (2000-03-30)
- D6: DE 31 45 287 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 19 May 1983 (1983-05-19)
- D7: STEINHILBER D ET AL: "NEW CLASS OF 5-LIPOXYGENASE INHIBITORS: CORRELATION BETWEEN INHIBITION OF LTB4 PRODUCTION AND CHEMILUMINESCENCE OF HUMAN POLYMORPHONUCLEAR GRANULOCYTES" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 3, no. 5, 1986, pages 271-277, XP009004659 ISSN: 0724-8741
- D8: FOLKERS G ET AL: "ACTIVE SITE MOLECULAR MODELLING OF XANTHINE

32A
33

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/05841

- OXIDASE INHIBITORS WITH ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY" JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS, GUILDFORD, GB, vol. 3, no. 4, December 1985 (1985-12), pages 146-150, XP009004653 ISSN: 0263-7855
- D9: MUELLER, CHRISTA E. ET AL: "7-Deaza-2-phenyladenines: structure-activity relationships of potent A1 selective adenosine receptor antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1990), 33(10), 2822-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1990, XP002275842
- D10: RENAU, THOMAS E. ET AL: "Design, synthesis, activity against human cytomegalovirus of non-phosphorylatable analogs of toyocamycin, sangivamycin, and thiosangivamycin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (1992), 2(12), 1755-60 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, vol. 2, no. 12, 1992, pages 1755-1760, XP002275843
- D11: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 April 2001 (2001-04-22), TAYLOR, EDWARD C. ET AL: "Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. The aglycon of toyocamycin" XP002275844 retrieved from STN Database accession no. 1965:403323
- D12: DALY J W ET AL: "7-DEAZA-9-PHENYLADENINES A NEW CLASS OF ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 37, no. 19, 1988, pages 3749-3753, XP002928089 ISSN: 0006-2952

D1 discloses the use of compounds for the treatment of cancer (col. 5 lines 45-55). The compounds of present formula (I) are in part considered as a selection from the compounds suggested in D1, insofar they correspond to the general formula disclosed in D1 (e.g. for -Q-A-L-R³ = methyl). The subject matter of claims 1-3,7,9,11-14 therefore is obvious in view of D1.

The presently claimed compounds are also considered as a selection from the antitumor compounds disclosed in D2 (formula (I)). The subject matter of present claims 1-3,5,7,9,11-14 is obvious in view of D2.

D3 and D4 disclose compounds which are novelty-destroying for the subject matter of

325 304

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/05841

claims 1-4 and 7 (D3, compounds 5j, 5l; D4, compounds 8a,b).

D5 discloses compounds for the treatment of e.g. cancer, which differ from the presently claimed compounds in that a group Q as required in the present compounds is not present.

The exchange of halogen in 4-halo-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines by ammonia to form the 4-amino derivatives is described in D6, page 6, reaction (IV) -> (I); page 9 lines 12-18; examples 4, 5. The subject matter of claim 15 lacks inventive step in view of D6.

D7 discloses compounds (6, 11) which correspond to present formula (I) and which are cited against the novelty of claims 1-3,7, and 9. Compound III of D8 is cited against the novelty of claims 1-3,7, and 9. Compounds 1,2,4,9,10 of D9 (table 1) and compounds 9a,9c of D10 are novelty-destroying for the subject matter of claims 1-4,7,9,14.

The compounds of D11 with registry numbers 1488-48-8 and 1501-10-6, and the compounds 2-4,14 and 16 of D12 are novelty destroying for the subject matter of claims 1-4,7,9, and 14.

For the assessment of the present claims 11-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/05841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 051 577 A (ALTMANN EVA) 18 April 2000 (2000-04-18) Col. 1, formula (I) column 5, line 45 -column 5, line 52	1-3,7,9, 11-14
X	WO 97/32879 A (CIBA GEIGY AG ; ALTMANN EVA (CH); MISSBACH MARTIN (CH); WIDLER LEO (CH) 12 September 1997 (1997-09-12) page 1, formula (I) page 8, line 20 -page 9, line 14 -/-	1-3,5,7, 9,11-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2004

Date of mailing of the international search report

03/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlinien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 03/05841

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THOMAS E RENU ET AL: "Synthesis of Non-nucleoside Analogs of Toyocamycin, Sangivamycin, and Thiosangivamycin: Influence of Various 7-Substituents on Antiviral Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 4, 1996, pages 873-880, XP002139583 ISSN: 0022-2623 table 3, compounds 5j, 5l	1-4,7
X	ABDELHAMID A O ET AL: "REACTIONS WITH HETEROCYCLIC ENAMINONITRILES: SYNTHESIS OF PYRROLO2,3-BPYRIDINE, PYRROLO2,3-DPYRIMIDINE AND PYRROLE DERIVATIVES" HETEROCYCLES, XX, XX, vol. 27, no. 8, 1988, pages 1861-1866, XP000973572 ISSN: 0385-5414 compounds 8a, 8b	1-4,7
A	WO 00/17202 A (BASF AG ; MAZDIYASNI HORMOZ (US); DENG BOJUAN B (US); HIRST GAVIN (US)) 30 March 2000 (2000-03-30) Page 14, formula (I) page 31, line 18 -page 31, line 22; claims 34,35	1-14
X	DE 31 45 287 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 19 May 1983 (1983-05-19) page 6, reaction scheme 1 page 9, line 12-18	15
X	STEINHILBER D ET AL: "NEW CLASS OF 5-LIPOXYGENASE INHIBITORS: CORRELATION BETWEEN INHIBITION OF LTB ₄ PRODUCTION AND CHEMILUMINESCENCE OF HUMAN POLYMORPHONUCLEAR GRANULOCYTES" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 3, no. 5, 1986, pages 271-277, XP009004659 ISSN: 0724-8741 Table II, compounds 6, 11	1-3,7,9
X	FOLKERS G ET AL: "ACTIVE SITE MOLECULAR MODELLING OF XANTHINE OXIDASE INHIBITORS WITH ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY" JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS, GUILDFORD, GB, vol. 3, no. 4, December 1985 (1985-12), pages 146-150, XP009004653 ISSN: 0263-7855 compound III	1-3,7,9, 14
	-/-	

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MUELLER, CHRISTA E. ET AL: "7-Deaza-2-phenyladenines: structure-activity relationships of potent A1 selective adenosine receptor antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1990), 33(10), 2822-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1990, XP002275842 Table 1, compounds 1,2,4,9,10	1-4,7,9, 14
X	RENAU, THOMAS E. ET AL: "Design, synthesis, activity against human cytomegalovirus of non-phosphorylatable analogs of toyocamycin, sangivamycin, and thiosangivamycin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (1992), 2(12), 1755-60 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, vol. 2, no. 12, 1992, pages 1755-1760, XP002275843 Table I, compounds 9a, 9c	1-4,7,9, 14
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 Apr11 2001 (2001-04-22) TAYLOR, EDWARD C. ET AL: "Synthesis of pyrrolo'2,3-d!pyrimidines. The aglycon of toyocamycin" retrieved from STN Database accession no. 1965:403323 XP002275844 Compounds with RN=1488.48-8, 1501-10-6 abstract & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1965), 87(9), 1995-2003 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1965,	1-4,7,9
X	DALY J W ET AL: "7-DEAZA-9-PHENYLADENINES A NEW CLASS OF ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 37, no. 19, 1988, pages 3749-3753, XP002928089 ISSN: 0006-2952 Table 1, compounds 2-4,14,16	1-4,7,9, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International

Application No

PCT/IB 03/05841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6051577	A	18-04-2000	AT 244719 T 15-07-2003
			AU 716383 B2 24-02-2000
			AU 2153497 A 10-10-1997
			BR 9709443 A 10-08-1999
			CA 2249739 A1 25-09-1997
			CN 1216544 A ,B 12-05-1999
			DE 59710417 D1 14-08-2003
			DK 888353 T3 27-10-2003
			WO 9734895 A1 25-09-1997
			EP 0888353 A1 07-01-1999
			JP 2000506537 T 30-05-2000
			NO 984199 A 05-11-1998
			NZ 331804 A 28-04-2000
			PT 888353 T 28-11-2003
WO 9732879	A	12-09-1997	AU 1794697 A 22-09-1997
			WO 9732879 A1 12-09-1997
WO 0017202	A	30-03-2000	AU 752474 B2 19-09-2002
			AU 6047599 A 10-04-2000
			BG 105355 A 30-11-2001
			BR 9913888 A 08-01-2002
			CA 2344262 A1 30-03-2000
			CN 1326457 T 12-12-2001
			CZ 20010959 A3 12-12-2001
			EP 1114052 A1 11-07-2001
			HU 0200355 A2 29-06-2002
			ID 28362 A 17-05-2001
			JP 2002527359 T 27-08-2002
			NO 20011357 A 14-05-2001
			NZ 510587 A 28-11-2003
			PL 347138 A1 25-03-2002
			SK 3852001 A3 04-03-2003
			TR 200101395 T2 21-11-2001
			WO 0017202 A1 30-03-2000
			US 2003187001 A1 02-10-2003
			ZA 200102201 A 15-03-2002
DE 3145287	A	19-05-1983	DE 3145287 A1 19-05-1983

8278
328

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
 TRAMITE
 2023-01-17 17:25:45
 411 PRESENTACION
 2023-01-17 17:25:45

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(✓)

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

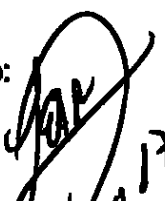
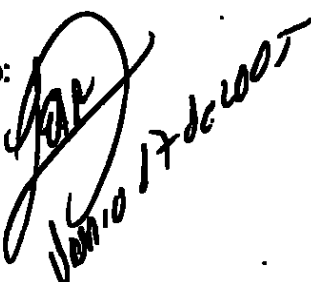
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solchante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable: 
 Fecha: 

328
329

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

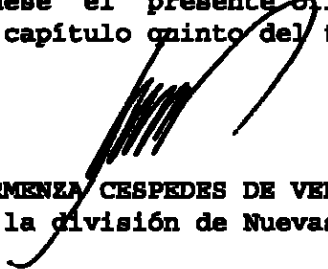
REFERENCIA	Radicación No.	5 59487
	Solicitud internacional	IB2003/005841
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	7128

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 AGO. 2005
adpal