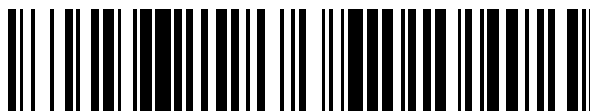


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 789**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2017 PCT/EP2017/064067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17212012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2017 E 17727927 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3468974**

54 Título: **Nuevos derivados de piperidinilo, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**10.06.2016 FR 1655392**

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

**28.07.2020**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)**

**35, Rue de Verdun**

**92284 Suresnes, FR y**

**VERNALIS (R&D) LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KOTSCHY, ANDRÁS;**

**WÉBER, CSABA;**

**VASAS, ATTILA;**

**MOLNÁR, BALÁZS;**

**KISS, ÁRPÁD;**

**MACIAS, ALBA;**

**MURRAY, JAMES BROOKE;**

**LEWKOWICZ, ELODIE;**

**GENESTE, OLIVIER;**

**CHANRION, MAÍA y**

**DEMARLES, DIDIER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Nuria**

ES 2 775 789 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de piperidinilo, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidinilo, a un proceso para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y tienen características farmacológicas muy valiosas en el campo de la apoptosis y la oncología.

10 La ubiquitinación es un proceso que controla funciones celulares esenciales, tales como el recambio y la homeostasis de las proteínas, la activación y localización proteica. La ubiquitina es un polipéptido de 76 aminoácidos que está covalentemente unido a sustratos de proteínas modificadas postraduccionalmente a través de un enlace isopeptídico. Las enzimas de desubiquitinación (DUB) son en su mayoría cisteína proteasas que escinden el enlace ubiquitina-ubiquitina o el enlace ubiquitina-proteína en la glicina Cter de la ubiquitina. Aproximadamente 100 DUB regulan las miles de proteínas ubiquinadas y, así, se observa cierta redundancia de la regulación de los sustratos desubiquinasa.

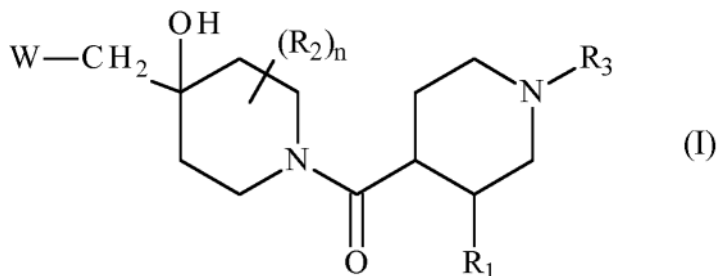
15 La desregulación de las DUB se ha asociado con varias enfermedades, tales como enfermedades neurodegenerativas e infecciosas (Edelman et al., *Expert Rev. Mol. Med.* 2011, 13, 1-17) y tumores malignos humanos (Pal et al., *Cancer Res.* 2014, 74, 4955-4966). Por consiguiente, la sobreexpresión de las DUB o el aumento de su actividad se ha asociado con numerosos tipos de cánceres (Luise et al., *Plos One* 2011, 6, e15891; Rolen et al., *Mol. Carcinog.* 2006, 45, 260-269) y a un pronóstico malo.

20 La proteasa 7 específica de ubiquitina (USP7), también conocida como proteasa específica de la ubiquitina asociada al herpes virus (HAUSP), pertenece a la familia de las desubiquitininas. También se ha descrito que la USP7 estabiliza numerosos oncogenes implicados en la supervivencia y proliferaciones a través de la progresión del ciclo celular, apoptosis, reparación del ADN, replicación del ADN y regulación de los factores epigenéticos (Nicholson et al., *Cell Biochem. Biophys.* 2011, 60, 61-68). Además, se ha demostrado que la USP7 regula la respuesta inmunitaria a través de la inflamación y la modulación de Treg (Van Loosdregt et al., *Immunity* 2013, 39, 259-27; Collieran et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 618-623). La USP7 también se ha implicado en otros estados patológicos, tales como el trastorno de neurodesarrollo (Hao et al., *Mol. Cell* 2015, 59, 956-969) y la infección vírica (Holowaty et al., *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 731-732).

25 La sobreexpresión de USP7 se ha asociado a estadios tardíos de cánceres y a un pronóstico malo en los cánceres de pulmón, neuroblastoma, mieloma, próstata, colon y mama. Aunque en la bibliografía se han publicado algunos inhibidores, la mayoría de ellos no son selectivos y, hasta la fecha, ningún inhibidor de USP7 se utiliza en el campo clínico (Kemp et al., *Progress in Medicinal Chemistry* 2016, 55, 149-192). El documento WO 2013/030218 también divulga inhibidores de USP7 útiles para el tratamiento del cáncer y de los trastornos inmunitarios. Existe, por lo tanto, una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de la proteína USP7.

30 Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen actividades pro-apoptóticas ♦♦ y/o anti-proliferativas que permiten utilizarlos en patologías que implican un defecto de la apoptosis, tal como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

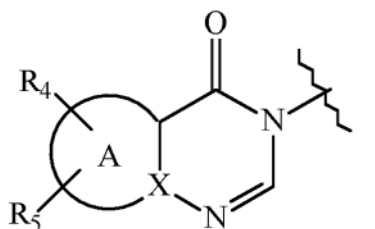
35 La presente invención se refiere más especialmente a compuestos de fórmula (I):



en la que:

- 50 ♦ R<sub>1</sub> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,  
 ♦ R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,  
 ♦ R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -C(O)-R<sub>8</sub>, un grupo -C(O)-OR<sub>8</sub>,  
 55 ♦ n es un número entero igual a 0, 1 o 2,

♦ W representa el grupo



5 en el que:

- A representa un anillo heteroarilo,
- X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
- 10 ▪ R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un grupo -Y<sub>1</sub>-OR<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y<sub>1</sub>-Cy<sub>1</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-OR<sub>7</sub> o un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>-C(O)-R<sub>7</sub>,
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo ciano, o un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 15 ▪ R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -Y<sub>2</sub>-Si[alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>3</sub>,
- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -Y<sub>2</sub>-Cy<sub>2</sub>,
- Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> independientemente entre sí representan un enlace o un grupo alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificado,
- 20 ♦ R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ♦ Cy<sub>1</sub> y Cy<sub>2</sub> independientemente entre sí, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo,

entendiéndose que:

- 25 - "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, o indanilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico condensado compuesto de 5 a 10 elementos de anillo, que tiene al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 30 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico condensado no aromático que contiene de 3 a 7 elementos de anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico condensado no aromático que contiene de 3 a 10 elementos de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

35 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos que estén sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-S(O)<sub>m</sub>-R', oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-OR'', halógeno, ciclopropilo, y piridinilo que pueden estar sustituidos por un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, entendiéndose que R' y R'' independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclo-propilmetilo, un grupo tetrahidropirano, o los sustituyentes del par (R', R'') forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido por 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, y entendiéndose que m es un número entero igual a 0, 1 y 2, sus enantiómeros, diaestereoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido alcanfórico, etc.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido de

sodio, hidróxido potásico, trietilamina, *tert*-butilamina, etc.

Entre los grupos heteroarilo se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, pirrolilo, furilo, tienilo,

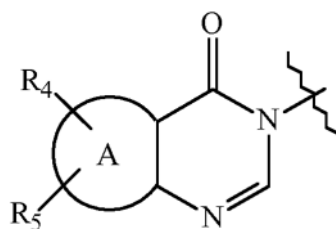
5 tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinonilo, indolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, dihidrociclopentatienilo, benzotienilo, tetrahydrobenzotienilo, benzofuranilo, imidazopiridinilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, dihydroquinoxalinilo,

10 dihidrotienodioxinilo, quinazolinonilo, pirrolopiridazinilo, dihidropirrolizinilo, tetrahydroindolizinilo, etc.

Entre los grupos cicloalquilo se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

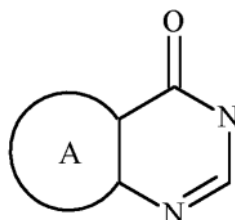
15 Entre los grupos heterocicloalquilo se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, etc.

En otra realización de la invención, W ventajosamente representa el grupo

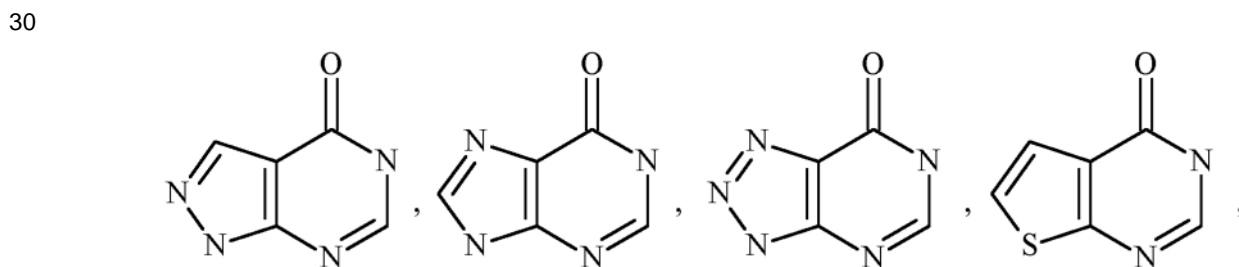
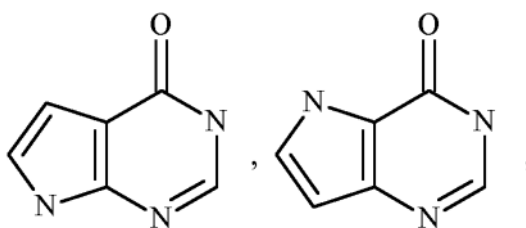


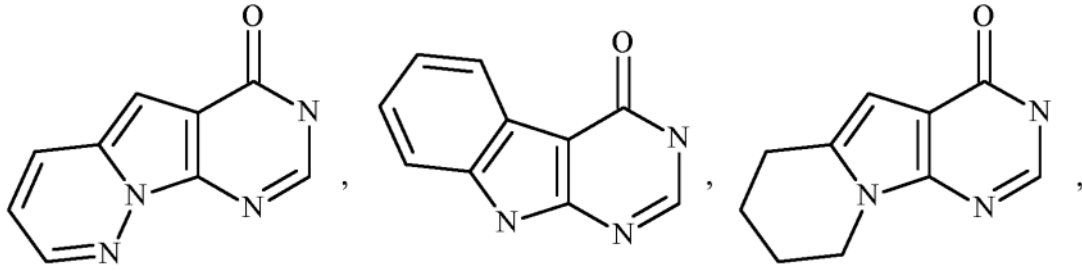
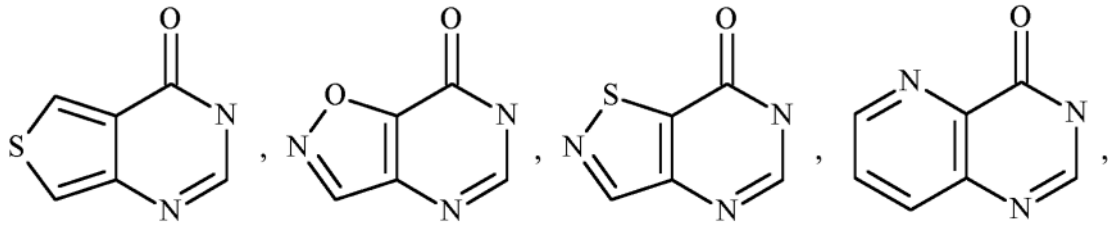
20 en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A son como se definen para la fórmula (I).

De manera más específica,

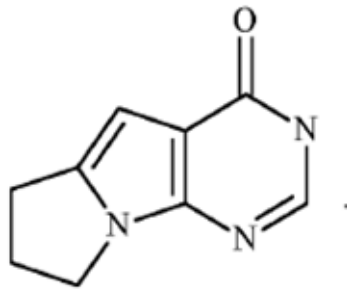


25 representa



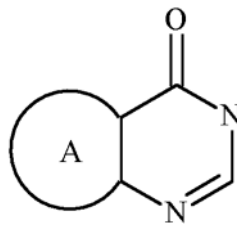


o

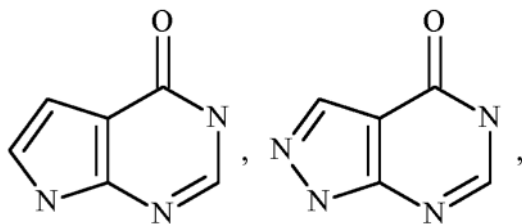


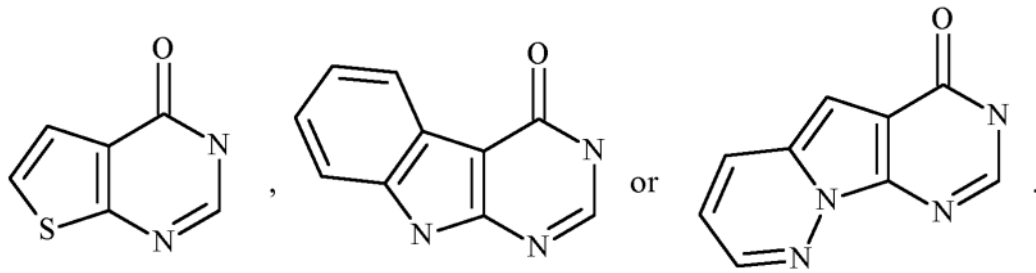
5

Más particularmente,



10 representa

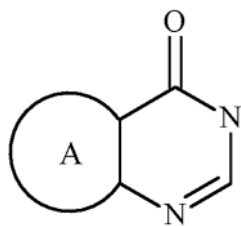




Ventajosamente,

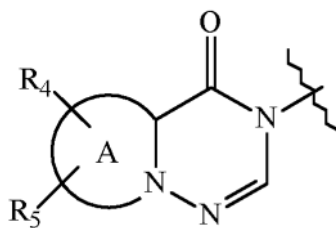
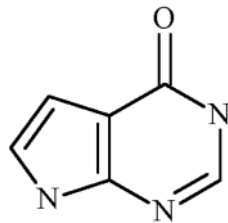
5

representa



10

En otra realización de la invención, W ventajosamente representa el grupo



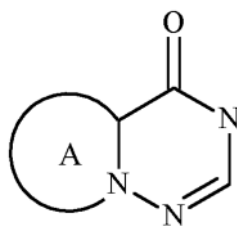
15

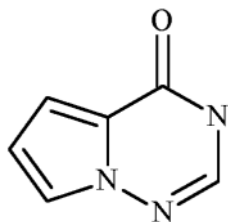
en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A son como se definen para la fórmula (I).

De manera más específica,

20

representa

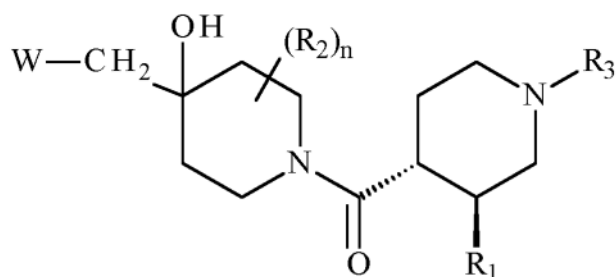
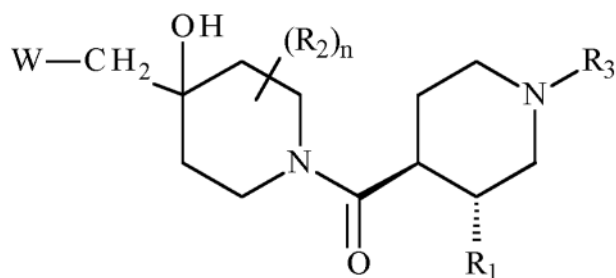




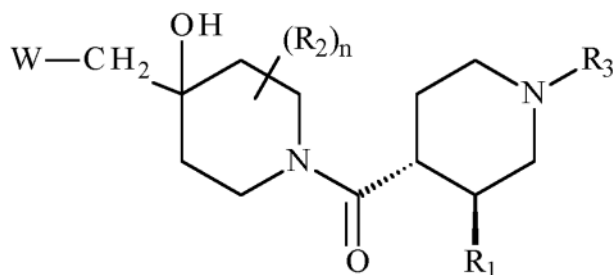
R<sub>1</sub> ventajosamente representa un grupo fenilo.

5

Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) muestran una configuración *trans* como se muestra a continuación:



10 Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) muestran una configuración *trans* como se muestra a continuación:



Preferentemente, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

15

En alguna realización preferida de la invención, R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, un grupo -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, un grupo -C(O)-CH<sub>3</sub>, un grupo -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, un grupo -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o un grupo -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

20

En los compuestos preferidos de la invención, R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un grupo -Y<sub>1</sub>-OR<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-Cy<sub>1</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, o un grupo -Cy<sub>1</sub>-OR<sub>7</sub>. Ventajosamente, Cy<sub>1</sub> representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo,

un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridinonilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, o un grupo piperidinilo.

5 Ventajosamente, R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de yodo, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo -CH<sub>2</sub>-OH.

En los compuestos preferidos de la invención, R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

10 R<sub>7</sub> preferiblemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo -CH<sub>2</sub>-Cy<sub>2</sub>. Preferentemente, Cy<sub>2</sub> representa un grupo fenilo.

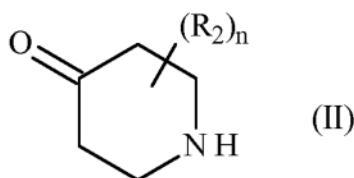
Entre los compuestos preferidos de la invención pueden mencionarse:

- 15 - *terc*-butil (3S,4S)-4-((4-hidroxi-4-((4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4H)-il)metil)piperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- *terc*-butil (3*R*,4*R*)-4-((4-hidroxi-4-((4-oxo-7-(piridin-2-il)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil)piperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- 20 - *terc*-butil (3*R*,4*R*)-4-((4-hidroxi-4-((7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil)piperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- *terc*-butil (3*R*,4*R*)-4-((4-hidroxi-4-((1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- *terc*-butil (3*R*,4*R*)-4-((4-((7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- 25 - *terc*-butil (3*R*,4*R*)-4-((4-((1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 30 - 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 35 - 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 40 - 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 45 - 7-(3-clorofenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-clorofenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-((1-((3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 50 - 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 55 - 7-(4-clorofenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropil)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 60 - 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-((4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-((1-((3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-fluorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 65 - (3*R*,4*R*)-4-((4-hidroxi-4-((1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)piperidin-1-il)carbonil)-1,1-dimetil-3-fenilpiperidinio;

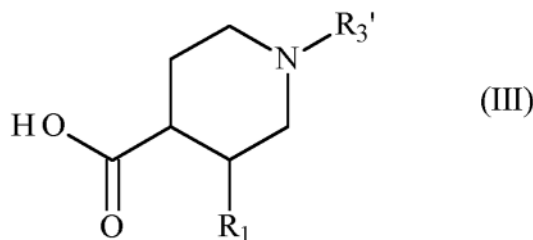


- 3-[(4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-(3-clorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 10 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

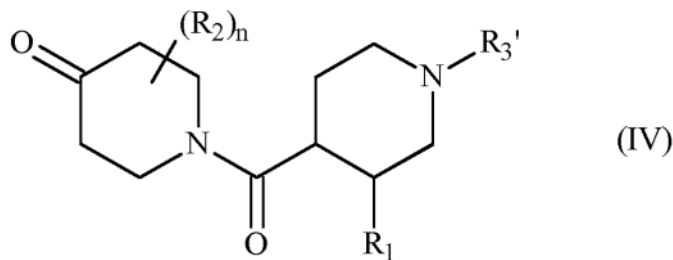
15 La invención se refiere también a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), proceso que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



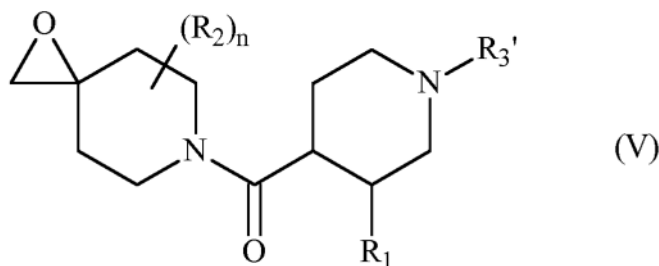
20 en la que  $R_2$  y  $n$  son como se define para la fórmula (I), que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



25 en la que  $R_1$  es como se define para la fórmula (I), y  $R_3'$  representa un grupo  $-C(O)-OR_8$  en el que  $R_8$  es como se define para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (IV):



30 en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que se convierte además en un compuesto epóxido de fórmula (V):

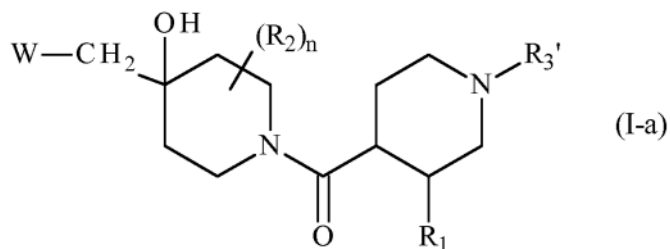


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$  y  $n$  son como se han definido anteriormente,  
compuesto de fórmula (V) que se somete además a acoplamiento con el compuesto de fórmula (VI):



5

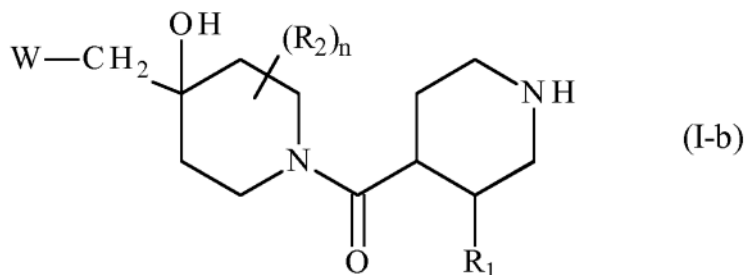
en la que  $W$  es como se define para la fórmula (I),  
para producir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



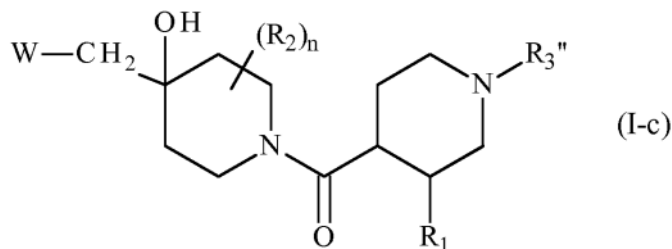
10

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$ ,  $n$  y  $W$  son como se han definido anteriormente,  
compuesto de fórmula (I/a) que después, si así se requiere, se puede someter a una reacción que elimina el grupo  $R_3'$ ,

15 para producir el compuesto de fórmula (I-b), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$  y  $W$  son como se han definido anteriormente,  
compuesto de fórmula (I/b) que después, si así se requiere, se puede someter a una reacción de acoplamiento con un  
compuesto de fórmula  $R_3''\text{-Cl}$  en la que  $R_3''$  representa un grupo alquilo ( $C_1\text{-}C_6$ ) lineal o ramificado, un haloalquilo ( $C_1\text{-}$   
 $C_6$ ) lineal o ramificado, o un grupo  $\text{-C(O)-}R_8$  en el que  $R_8$  es como se define para la fórmula (I),  
para producir el compuesto de fórmula (I-c), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



25

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3''$ ,  $n$  y  $W$  son como se han definido anteriormente,  
que con compuestos de fórmulas (I/a) a (I/c), que constituyen la totalidad de los compuestos de fórmula (I), que  
después pueden purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierten, si se desea,  
30 en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separan opcionalmente en sus  
isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,  
entendiéndose que, en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente,  
algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis pueden  
protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

35

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V) y  $R_3''\text{-Cl}$  bien se encuentran disponibles en el mercado o pueden ser

obtenidos por el experto en la materia usando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

Los estudios farmacológicos de los compuestos de la invención han mostrado propiedades proapoptóticas y/o antiproliferativas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en células cancerosas es de mayor interés terapéutico en el tratamiento de cánceres y de enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

Entre los tratamientos contra el cáncer previstos se pueden mencionar, sin implicar ninguna limitación, tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico. De manera más específica, los compuestos de acuerdo con la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres quimio- o radiorresistentes.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, cabe mencionar más especialmente las que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, per- o trans-cutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos o grageas, comprimidos sublinguales, sobrecitos, paquetes, cápsulas, comprimidos farmacéuticos solubles, pastillas para chupar, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden uno o más excipientes o vehículos seleccionados entre diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, estabilizantes, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes, etc.

A modo de ejemplo no limitante se pueden mencionar:

- ♦ *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerol,
- ♦ *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol,
- ♦ *como aglutinantes*: silicato de magnesio y aluminio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona,
- ♦ *como disgregantes*: agar, ácido alginico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

La dosificación varía de acuerdo con el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o cualquiera de los tratamientos asociados, y los intervalos de 0,01 mg a 1 g cada 24 horas, en una o más administraciones.

Adicionalmente, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con agentes anticancerosos seleccionados entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteosoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de las interacciones proteína-proteína, inmunomoduladores, inhibidores de la ligasa E3, terapia de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico y anticuerpos, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación y su uso en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer.

La combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso puede administrarse de forma simultánea o secuencial. La vía de administración es preferentemente la vía oral, y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o retardada de los principios activos. Los compuestos de la combinación pueden, por tanto, administrarse en forma de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo cada una los principios activos, o en forma de una única composición farmacéutica, en la que los principios activos están en premezcla.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

Procedimientos generales

Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron disolventes anhidros de fuentes comerciales y se usaron sin secado adicional.

Se realizó cromatografía ultrarrápida en un ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice (RediSep®Rf Gold High Performance).

Se realizó cromatografía de capa fina con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Type 60 F254.

Se realizó calentamiento de microondas en un instrumento Anton Parr MonoWave o CEM Discover®.

Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa en un sistema de cromatografía líquida HANBON NP7000 con una columna Gemini-NX® 5 µM C18, d.i. 250 mm x 50 mm, que opera a un caudal de 99,9 ml min<sup>-1</sup> con detección de matriz de diodos (210 - 400 nm) usando una solución acuosa 5 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y MeCN como eluyentes a menos que se especifique otra cosa. CL-EM analítica: Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectroscopía de masas (HPLC-EM) en un Agilent HP1200 con CL/EM de cuadrupolo Agilent 6140, funcionando en un modo de electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de exploración de peso molecular es de 100 a 1.350. Se realizó detección UV paralela a 210 nm y 254 nm. Las muestras se proporcionaron como una solución 1 mM en ACN o en THF/H<sub>2</sub>O (1:1) con inyección en bucle de 5 µl. Los análisis de CLEM se realizaron en dos instrumentos, uno de los cuales se hizo funcionar con eluyentes básicos y el otro con eluyentes ácidos. CLEM básica: Gemini-NX, 3 µm, C18, columna de 50 mm x 3,00 mm de d.i. a 23 °C, a un caudal de 1 ml min<sup>-1</sup> usando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100 % de Disolvente A y finalizando a 100% de Disolvente B a lo largo de una duración diversa/determinada de tiempo.

CLEM ácida: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 µm, columna de 50 mm x 4,6 mm de d.i. a 40 °C, a un caudal de 1 ml min<sup>-1</sup> usando ácido fórmico acuoso al 0,02% v/v (Disolvente A) y ácido fórmico al 0,02% v/v en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100% de Disolvente A y finalizando a 100% de Disolvente B a lo largo de una duración diversa/determinada de tiempo.

Se realizaron mediciones de RMN de <sup>1</sup>H en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los datos de RMN de <sup>1</sup>H están en forma de valores delta, dados en partes por millón (ppm), usando el máximo residual de disolvente (2,50 ppm para DMSO-d<sub>6</sub> y 7,26 ppm para CDCl<sub>3</sub>) como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuatriplete), quint (quintuplete), sept (sextuplete), m (multiplete), sa (singlete ancho), da (doblete ancho), ta (triplete ancho), ca (cuatriplete ancho), ma (multiplete ancho), sma (singlete muy ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), dc (doblete de cuatripletos), ddd (doblete de doblote de dobletes), dm (doblete de multipletes), tm (triplete de multipletes), cm (cuatriplete de multipletes).

Se realizaron cromatografía de gases de combinación y espectrometría de masas de baja resolución en un cromatógrafo de gases Agilent 6850 y un espectrómetro de masas Agilent 5975C usando una columna de 15 m x 0,25 mm con un recubrimiento de HP-5MS de 0,25 µm y helio como gas portador. Fuente de iones: EI+, 70 eV, 230 °C, cuadrupolo: 150 °C, Interfaz: 300 °C.

Se determinaron las HRMS en un Shimadzu IT-TOF, temperatura de fuente de iones 200 °C, IEN +/-, Tensión de ionización: (+-)4,5 kV. Resolución de masas mín. 10000.

Los análisis elementales se realizaron en un Analizador Elemental Thermo Flash EA 1112.

40

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Nombre
abs.	absoluto
ac.	acuoso
Ar	argón
AtaPhos*PdCl <sub>2</sub>	bis(di- <i>terc</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II)
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
cc.	concentrado
DCM	diclorometano
DEE	éter dietílico
DIPO	óxido de diisopropilo
disp.	dispersión
DMEDA	N, N'-dimetiletildiamina

(continuación)

Abreviatura	Nombre
DMF	dimetilformamida
EDC.HCl	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
EEO	etanoato de etilo
equiv.	equivalentes
iPr <sub>2</sub> NH	isopropilamina
CL	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
MeCN	acetonitrilo
MSM	metilsulfonilmetano
MTBE	<i>tert</i> -butil metiléter
PDO	p-dioxano
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
t.a.	temperatura ambiente
sat.	saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Procedimiento general 15 *Etapa 1:*

A una solución agitada de 4-cloro-7H-pirrololo[2,3-*d*]pirimidina (Preparación R1a; 1,84 g, 12 mmol, 1 eq.) en DMF abs. (15 ml) se añadió hidruro de sodio (720 mg, 60 % disp. en aceite mineral, 18 mmol, 1,5 eq.) y se agitó durante 10 minutos a t.a. en atmósfera de Ar. Se añadió a la mezcla de reacción un agente alquilante (13,18 mmol) y se agitó durante 1-6 horas a t.a. La mezcla se vertió en agua (150 ml), después se extrajo con EEO (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó.

*Etapa 2:*

15 Una parte de este residuo (1,36 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (571 mg, 13,62 mmol, 10 eq.) se agitaron en una mezcla de PDO-agua (40 ml, 1:1 v/v) a 110 °C durante 7-36 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1 N. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua y se secó.

Procedimiento general 2

20 *Etapa 1:*

La Preparación R1a (460 mg, 3 mmol, 1 eq.), heteroaril/aril-ácido borónico (7,5 mmol) y acetato de cobre(II) (817 mg, 4,5 mmol) se agitaron en piridina (10 ml) a 50-60 °C durante 16-72 horas.

25 Elaboración 1:

La mezcla se filtró sobre Celite, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano-EEO, gradiente).

30 Elaboración 2:

La mezcla se filtró, el filtrado resultante se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

35 *Etapa 2:*

El compuesto resultante (1,36 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (571 mg, 13,62 mmol, 10 eq.) se agitaron en una mezcla de PDO-agua (40 ml, 1:1 v/v) a 110 °C durante 7-24 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1 N. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua y se secó.

40 Procedimiento general 3*Etapa 1:*

45 La Preparación R1b (746 mg, 5 mmol, 1 eq.), yoduro de heteroarilo/arilo (10 mmol), CuI (286 mg, 1,5 mmol, 0,3 eq.), R,R-diaminociclohexano (171 mg, 1,5 mmol, 0,3 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro (4,24 g, 20 mmol, 4 eq.) se agitaron en diglima

(15 ml) durante 6-16 horas a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>.

Elaboración 1:

5 Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) (o. NH<sub>3</sub> ac. al 25 %) y se enfrió a t.a. La mezcla se filtró, y se lavó con agua (3x30 ml), solución de NH<sub>3</sub> ac. (40 ml, 25 %), agua (3 x 50 ml), heptano (50 después 30 ml), y se secó al vacío.

Elaboración 2:

10 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano:EEO, gradiente).

*Etapa 2:*

15 La correspondiente 4-metoxi-7-aril-pirrol[2,3-d]pirimidina (61,3 mmol, 1 eq.), cc. la solución acuosa de HCl (10 ml, ~12,2 M, 122,5 mmol, 2 eq.) y PDO (70 ml) se agitó a 100 °C durante 0,5-2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente. La suspensión formada se filtró y el sólido del filtro se lavó con agua y se secó.

20 Procedimiento general 4

*Etapa 1:*

25 La Preparación R1a (154 mg, 1 mmol, 1 eq.), di-*tert*-butil-diazodicarboxilato (690 mg, 3 mmol, 3 eq.), trifenilfosfina (786 mg, 3 mmol, 3 eq.) y el correspondiente alcohol (3 mmol, 3 eq.) se agitaron en tolueno abs. (10 ml) en atmósfera de Ar a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en THF y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

*Etapa 2:*

30 Una parte de este residuo (4-cloro-7-aril/alquil-pirrol[2,3-d]pirimidina) (1,36 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (571 mg, 13,62 mmol) se agitaron en una mezcla de PDO-agua (40 ml, 1:1 v/v) a 110 °C durante 7-24 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1 N. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua y se secó.

35 Procedimiento general 5

El derivado pirimidina-4-ona (1 mmol), compuesto epóxido Preparación R1c (400,5 mg, 1 mmol, 1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276,4 mg, 2 mmol, 2 eq.) se agitaron en DMF (5 ml) a 75 °C durante 2-8 horas.

40 Elaboración 1:

La mezcla se vertió en una mezcla de hielo-agua. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, y se secó.

45 Elaboración 2:

La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con DMF. El filtrado resultante se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

50 Procedimiento general 6

El compuesto obtenido en el Procedimiento general 5 (~ 1 mmol) se agitó en una solución acuosa de HCl (1 N, 10 ml, 10 mmol, 10 eq.) y PDO (5 ml) durante 1-3 horas a 75 °C.

55 Elaboración 1:

La mezcla se enfrió a aproximadamente 0-5 °C con un baño de hielo y el precipitado blanco se retiró por filtración, y se secó al vacío (sal HCl resultante).

60 Elaboración 2:

La mezcla se evaporó totalmente y se usó para la etapa posterior (sal HCl resultante).

65 Elaboración 3:

La mezcla se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu$ m,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 5 mM-MeCN, gradiente, resultante en forma de la base libre).

#### Procedimiento general 7

5 El compuesto obtenido en el Procedimiento general 6 (1 mmol, 1 eq.), alquil-X (1 mmol, 1 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (483 mg, 3,5 mmol, 3,5 eq.) se agitaron en DMF (10 ml) a t.a. durante 4-16 horas.

#### Elaboración 1:

10 La mezcla se vertió en una mezcla de hielo-agua. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, y se secó.

#### Elaboración 2:

15 La mezcla se filtró y el filtrado se inyectó en CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu$ m,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

#### Procedimiento general 8

20 El compuesto obtenido en el Procedimiento general 6 (2,7 mmol), EDC.HCl (1,183 g, 6,172 mmol) y el correspondiente ácido carboxílico (2,7 mmol) se agitaron en piridina (25 ml) a t.a. durante 16 horas.

#### Elaboración 1:

25 La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en DMF y se inyectó en CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu$ m,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

#### Elaboración 2:

30 La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró con agua. El sólido resultante se retiró por filtración.

#### Preparación R1b: 4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

35 La Preparación R1a (100 g, 0,651 mol, 1 eq.), NaOH (31,26 g, 0,781 mol, 1,2 eq.) y MeOH (400 ml) a 90 °C se agitaron durante 24 horas. La mezcla se inactivó con agua (1200 ml) y se enfrió a t.a. con un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se filtró a través de un filtro de vidrio. El precipitado se lavó con agua (3 x 100 ml), después se secó y se obtuvo la Preparación R1b en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculada para  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ : 149,0589; encontrado 150,0667 [forma (M+H)<sup>+</sup>]. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  = 12,02 (sma, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 4,02 (s, 3 H).  
40 RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 162,6, 152,9, 150,8, 124,6, 104,8, 98,3, 53,7.

#### Preparación R1c: *terc-butil* (3R,4R)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato

45 *Etapa 1: terc-butil* (3R,4R)-4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato

Se disolvieron clorhidrato de 4-piperidona hidratado (0,969 g, 6,3 mmol), EDC.HCl (3,623 g, 18,9 mmol) y ácido (3R,4R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico (1,928 g, 6,3 mmol) en piridina (10 ml) y se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH, gradiente) para dar el producto del título. HRMS calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ : 386,2206; encontrado 409,2093 [forma (M+Na)<sup>+</sup>].  
50 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,42 (s, 9 H), 4,14-1,50 (m, 16 H), 7,32-7,15 (m, 5 H).

#### *Etapa 2: Preparación R1c*

55 Se cargó *terc*-Butil (3R,4R)-4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (60 g, 155 mmol 1 eq.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (85,41 g, 388 mmol, 2,5 eq.) en un matraz de fondo redondo y se disolvió/suspendió en MeCN (150 ml) y MTBE (150 ml). Se disolvió NaOH (15,5 g, 388 mmol, 2,5 eq.) en agua (21,6 ml) (solución ~40 %). Se añadió a la mezcla la solución acuosa de NaOH y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción,  
60 la mezcla se enfrió a t.a., se filtró a través de un lecho de Celite, la torta del filtro se lavó con MTBE (2 x 60 ml). Se añadió agua (150 ml) a la capa orgánica y después de la extracción se separaron las capas. La capa ac. se extrajo con MTBE adicional (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y después la filtración se evaporó para dar la Preparación R1c en forma de espuma sólida de color beige. HRMS calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ : 400,2362; encontrado 423,2247 [forma (M+Na)<sup>+</sup>]. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,41 (s, 9 H), 1,79-0,86 (m, 6 H), 2,61-2,51 (m, 2 H), 4,16-2,73 (m, 10 H), 7,33-7,18 (m, 5 H).  
65

Preparación R2b: 7-(piridin-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-yodopiridina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2b. HRMS calculada para  $C_{11}H_8N_4O$ : 212,0698; encontrado 213,0774 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

5 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,29 (s, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 8,06 (sa, 1 H), 8,03 (t, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,4 (t, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.

RMN de <sup>15</sup>N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

10 Preparación R2c: 7-(4-metoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2c. HRMS calculada para  $C_{13}H_{11}N_3O_2$ : 241,0851; encontrado 242,0929 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

15 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (sa, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,81 (s, 3 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 158,8, 147,3, 144,4, 130,9, 126,1, 124,4, 114,8, 109,4, 103,1, 55,9.

Preparación R2e: 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

20 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2e. HRMS calculada para  $C_{13}H_{10}N_3O_2F$ : 259,0757; encontrado 260,0818 [forma (M+H)<sup>+</sup>]. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,27 (ddd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H).

25 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 124,5, 117, 116,5, 111, 103,4, 56,8.

Preparación R2g: 7-metil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y yodometano como agente alquilante, se obtuvo la Preparación R2g. HRMS calculada para  $C_7H_7N_3O$ : 149,0589; encontrado 150,0668 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

30 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,85 (sa, 1 H), 7,88 (sa, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

Preparación R2h: 7-etil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

35 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y yodoetano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2h. HRMS calculada para  $C_8H_9N_3O$ : 163,0746; encontrado 164,0823 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,38 (sa., 1 H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

40 Preparación R2i: 7-(prop-2-in-1-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1b (en lugar de la Preparación R1a) y 3-bromoprop-1-ino como reactivos (sin la etapa de hidrólisis), el producto bruto metoxipirimidina (400 mg, 2,3 mmol) se disolvió en PDO (4 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl (37%, 0,18 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después del enfriamiento, se añadió DIPO (4 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para dar la Preparación R2i. HRMS calculada para  $C_9H_7N_3O$ : 173,0589; encontrado 174,0665 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

45 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,98 (sa, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 4,98 (d, 2 H), 3,42 (t, 1 H).

50 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147,3, 144,3, 123,6, 102,5, 79,4, 76, 34,1.

Preparación R2j: 7-ciclopropil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido ciclopropilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2j. HRMS calculada para  $C_9H_9N_3O$ : 175,0746; encontrado 176,0819 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

55 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (sa., 1 H), 7,89 (sa., 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,4 (d, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 1,06-0,92 (m, 4 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 148,9, 143,8, 123,4, 108,8, 101,6, 27,5, 6,6.

60 Preparación R2k: 7-(buta-2,3-dien-1-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1b (en lugar de la Preparación R1a) y 4-bromobuta-1,2-dieno como reactivos (sin la etapa de hidrólisis), el producto bruto metoxipirimidina (300 mg, 1,65 mmol) se disolvió en PDO (4 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl (37%, 0,18 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se evaporó para dar la Preparación R2k. HRMS calculada para  $C_{10}H_9N_3O$ : 187,0745; encontrado 188,0821 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

65



RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,91 (sa, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 4,87 (m, 2 H), 4,73 (m, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 208,3, 158,7, 147,4, 143,9, 123,9, 108,2, 102,1, 88,3, 78,1,43.

5 Preparación R21: 7-(ciclopropilmetil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromuro de ciclopropilmetilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R21. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : 189,0902; encontrado 190,0980 [forma (M+H) $^+$ ].

10 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,84 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 1,21 (m, 1 H), 0,52-0,35 (m, 4 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,3, 143,7, 124, 108,1, 101,7, 49, 12,3, 4,07.

Preparación R2m: 7-(2-metilpropil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

15 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y 1-bromo-2-metilpropano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2m. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ : 191,1059; encontrado 192,1132 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,84 (sa, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 3,92 (d, 2 H), 2,1 (sept., 1 H), 0,82 (d, 6 H).

20 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 147,7, 143,7, 124,5, 108, 101,6, 52, 29,6, 20,2.

Preparación R2n: 9-metil-3H-pirimido[4,5-b]indol-4-ona

25 La preparación R1b (500 mg, 3,06 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (810 mg, 6,13 mmol,  $d = 1,02$ , 795  $\mu\text{l}$ ) en 5 ml de 1,4-dioxano se calentaron hasta 100  $^\circ\text{C}$  durante 102 horas, y a continuación se añadió 5 ml de HCl 1N. Se disolvió en DMF y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu\text{m}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2n. HRMS calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : 199,0746; encontrado 200,0827 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, dmsO-d6)  $\delta$  ppm 12,33 (sa, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,63 (dm, 1 H), 7,41 (ddd, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 3,86 (s, 3 H)

30 RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, dmsO-d6)  $\delta$  ppm 158,5, 153,5, 148,1, 137, 124,6, 122, 121,8, 121, 110,7, 100,1, 28,5

Preparación R2o: 7-(ciclobutilmetil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

35 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y (bromometil)ciclobutano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2o. HRMS calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ : 203,1059; encontrado 204,1134 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,83 (sa, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 4,13 (d, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 1,92/1,74 (m+m, 4 H), 1,82 (m, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 143,7, 124,2, 101,7, 49,6, 36, 25,6, 18.

40 Preparación R2p: 7-[2-(dimetilamino)etil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromohidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletilamina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2p. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ : 206,1168; encontrado 207,1242 [forma (M+H) $^+$ ].

45 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,84 (sa, 1 H), 7,88 (da, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,19 (t, 2 H), 2,6 (t, 2 H), 2,16 (s, 6 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,5, 143,7, 124,4, 108,1, 101,7, 59,2, 45,5, 42,6.

Preparación R2q: 7-fenil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

50 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2q. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : 211,0746; encontrado 212,083 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,1 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

55 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 147,3, 144,6, 137,8, 129,7, 127,4, 124,6, 124,1, 109,8, 103,6.

Preparación R2s: 7-(pirimidin-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

60 La Preparación R1b (300 mg, 2,011 mmol, 1 eq.), 2-cloropirimidina (2,413 mmol, 1,2 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (417 mg, 3,017 mmol, 1,5 eq.) se calentaron en DMF (10 ml) a 150  $^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu\text{m}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar 4-metoxi-7-pirimidin-2-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

A continuación, el producto obtenido (0,633 mmol, 1 eq.), una solución acuosa de HCl 1M (3 ml) y PDO (60 ml) se agitaron a 100  $^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu\text{m}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MCN acuoso 5 mM, gradiente) para dar la Preparación R2cj. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$ : 213,0651; encontrado 214,0735 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,19 (sa, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 159,7, 158,7, 156, 148,1, 145,2, 123,3, 120,1, 111,4, 104,5.

5 Preparación R2t: 6,8-dimetilpirimido[5,4-b]indonzin-4(3H)-ona

La Preparación R1b (1,74 g, 11,67 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (60 % disp., 1,87 g, 46,67 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió a la mezcla de reacción ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,11 g, 18,67 mmol) y se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 20 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron.

Se disolvió una parte del compuesto N-amino resultante (300 mg, 1,83 mmol) y acetilacetona (206  $\mu\text{l}$ , 201 mg 2,01 mmol) en 5 ml de ácido acético y se calentó hasta 120 °C durante 2 horas y 30 minutos, a continuación se añadió TFA (5 ml). Se calentó a 120 °C durante más de 18 horas. A continuación se añadieron 1 ml de agua y 10 ml de metanol, y a continuación se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5  $\mu\text{m}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2t. HRMS calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ : 214,0855; encontrado 215,0935 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, dmsd-d6)  $\delta$  ppm 12,16 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 2,45 (d, 3 H), 2,44 (s, 3 H)

RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, dmsd-d6)  $\delta$  ppm 159,7, 152,5, 143,4, 141,2, 138,9, 127,7, 115,5, 109,8, 91,2, 21,9, 17,4

Preparación R2u: 7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-yodo-1-metil-1H-imidazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2u. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ : 215,0807; encontrado 216,0879 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 9,24-7,3 (sma, 3 H), 7,51 (d, 1 H), 6,72 (sa, 1 H), 3,77 (s, 3 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 121,7, 103,5, 35.

RMN de  $^{15}\text{N}$  (50,6 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 153.

30 Preparación R2v: 7-(tiofen-3-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y éster de pinacol del ácido tiofeno-3-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2v. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ : 217,0310; encontrado 218,0390 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,14 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,6, 147, 144,8, 136,3, 127, 123,8, 123,3, 115,1, 109,5, 103,5.

Preparación R2w: 7-(tiofen-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-yodotiofeno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2w. HRMS calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ : 217,0310; encontrado 218,0384 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,2 (sa, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,5, 147,2, 145,3, 138,7, 126, 124,3, 122,8, 119,2, 109,4, 104,2.

Preparación R2x: 7-(2,2,2-trifluoroetil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato como reactivos, se obtuvo la Preparación R2x. HRMS calculada para  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{OF}_3$ : 217,0463; encontrado 218,0543 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,08 (sa, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,06 (c, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,5, 148,4, 144,9, 124,7, 124,4, 108,8, 103,2, 45,1.

RMN de  $\text{F}^{19}$  (376,5 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) -70,3.

55 Preparación R2y: 7-(1,3-tiazol-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-yodotiazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ck. HRMS calculada para  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$ : 218,0262; encontrado 219,0335 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeCN-d3)  $\delta$  ppm 8,5 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeCN-d3)  $\delta$  ppm 154,5, 137,9, 116,8, 114,8, 104,2.

Preparación R2z: 7-[3-(dimetilamino)propil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

65 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2z. HRMS calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ : 220,1324; encontrado 221,1401

[forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (sa, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,12 (t, 2 H), 2,15 (t, 2 H), 2,1 (s, 6 H), 1,85 (p, 2 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,4, 143,8, 124,2, 108,2, 101,7, 56,4, 45,6, 43, 28,6.

5

Preparación R2aa: 7-(3-metilfenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 3-yodotolueno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2aa. HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 225,0902; encontrado 226,098 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

10 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,08 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,52 (sa, 1 H), 7,49 (dm, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,22 (da., 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,39 (s, 3 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,6, 139,2, 137,8, 129,5, 128,1, 125,2, 124,2, 121,8, 109,7, 103,5, 21,4.

15 Preparación R2ab: 7-(4-metilfenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-yodotolueno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ab. HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 225,0902; encontrado 226,0987 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,06 (sa, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,58 (dm, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,33 (dm, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 2,37 (s, 3 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,5, 136,8, 135,4, 130,1, 124,5, 124,1, 109,6, 103,4, 21.

Preparación R2ac: 7-bencil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

25 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ac. HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 225,0902; encontrado 226,0986 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,91 (sa, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,36-7,17 (m, 5 H), 7,2 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 124,3, 102,2, 48,1.

30

Preparación R2ad: 6-metil-7-fenil-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y yodobenceno como reactivos, se obtuvo 4-metoxi-7-fenilpirrolo[2,3-d]pirimidina (sin hidrólisis).

35 Este producto en bruto (450 mg, 2 mmol) se disolvió en THF (18 ml) agitado a -78 °C, y a continuación se añadió la solución de LDA (1,8 M, 1,7 ml, 3 mmol). Después de una hora de agitación a -78 °C, se añadió una solución de yodometano (190 µl, 3 mmol) en THF (5 ml) y se continuó agitando durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml), se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano-EEO=7-1). El producto bruto resultante (400 mg, 1,6 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HCl cc. (330 µl, -12,2 M, 4 mmol) y PDO (5 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente y la suspensión formada se filtró. El sólido del filtro se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R2de. HRMS calculada para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 225,0902; encontrado 226,0985 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

40 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,55 (tm, 2 H), 7,49 (tm, 1 H), 7,4 (dm, 2 H), 6,41 (d, 1 H), 2,17 (d, 3 H).

45 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158,4, 143,6, 136,2, 132,6, 129,6, 128,7, 128,5, 100,9, 13,3.

Preparación R2ae: 7-(4-fluorofenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-fluoroyodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ae. HRMS calculada para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O: 229,0651; encontrado 230,0714 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

50 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 6,68 (d, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 126,8, 124,2, 116,4, 103,5.

55 Preparación R2ai: 6-cloro-7-fenil-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y yodobenceno como reactivos, se obtuvo 4-metoxi-7-fenilpirrolo[2,3-d]pirimidina (sin hidrólisis).

60 El producto bruto (394 mg, 1,75 mmol) se disolvió en THF (14 ml) agitado a -78 °C, y a continuación se añadió la solución de LDA (1,8 M, 1,2 ml, 2,16 mmol). Después de una hora de agitación a -78 °C, se añadió una solución de hexacloroetano (632 mg, 2,63 mmol) en THF (5 ml) y se continuó agitando durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml), se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano-EEO=9-1). El producto bruto resultante (110 mg, 0,42 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HCl cc. (82 µl, -12,2 M, 1 mmol) y PDO (5 ml) y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente y la suspensión formada se filtró. El sólido del filtro se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R2dh. HRMS calculada para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>OCl: 245,0356; encontrado 246,043 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

65

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6)  $\delta$  ppm 12,16 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,6-7,52 (m, 5 H), 6,78 (s, 1 H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6)  $\delta$  ppm 157,6, 148,2, 145,3, 101,6.

Preparación R2aj: 6-yodo-7-metil-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

A una solución agitada de la Preparación R1a (8 g, 52,1 mmol) en DMF abs. (50 ml) enfriada a 0 °C, se añadió a continuación hidruro de sodio (3,13 g, 60 % disp. en aceite mineral, 78,2 mmol, 1,5 eq.) y se agitó durante 20 minutos a t.a. en atmósfera de Ar. Se añadió a la mezcla de reacción yoduro de metilo (8,2 g, 57,2 mmol, d=2,28, 3,6 ml) y se agitó durante 1,5 horas a t.a. La mezcla se vertió en agua (50 ml). Se formó un compuesto sólido, que se retiró por filtración.

Una parte del compuesto N-metilado resultante (500 mg, 2,98 mmol) se disolvió en 5 ml de THF abs. y se enfrió hasta -78 °C. A continuación se añadió gota a gota LDA 2M (1,7 ml, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, a continuación se añadió yoduro (757 mg, 2,98 mmol). La solución se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 22 horas, a continuación se añadieron 5 ml de agua. Se formó un compuesto sólido y se retiró por filtración para dar la Preparación R2aj. HRMS calculada para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{IN}_3\text{O}$ : 274,9556; encontrado 275,9634 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, dmsd-d6)  $\delta$  ppm 11,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H)  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, dmsd-d6)  $\delta$  ppm 157,3, 149,1, 144,2, 111,4, 110,3, 80,4, 33,2

Preparación R2al: 6-yodo-7-(2-trimetilsiletóximetil)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Se disolvieron 233 mg (0,82 mmol) de 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetilsilano en 4 ml de THF seco y se enfrió hasta -78 °C y se añadieron 500  $\mu\text{l}$  (solución madre 1,8 M, 0,9 mmol, 1,1 eq.) de LDA. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos a -78 °C y a continuación se añadieron 208 mg de yodo (0,82 mmol, 1 eq.) y se dejó calentar hasta t.a. Se agitó durante 40 minutos, y a continuación se añadió agua. La solución se extrajo con EEO (2 x 15 ml), la fase orgánica combinada se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Eluente: gradiente heptano-EEO).

El producto bruto resultante 2-[(4-cloro-6-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetilsilano se disolvió en 3 ml de PDO y 3 ml de agua y se añadieron 166 mg (3,98 mmol) de hidróxido de litio hidratado. La mezcla se calentó y se agitó a 110 °C durante 5 horas. La solución se enfrió a t.a., a continuación se añadió HCl 1 N hasta alcanzar un pH 3-4. Se formó un compuesto sólido, que se retiró por filtración, y se lavó con agua, se obtuvo la Preparación R2al. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2\text{Si}$ : 391,0213; encontrado 392,0298 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 12,1 (sa, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,45 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 157,3, 149,9, 144,8, 112,9, 110,5, 79,3, 73,7, 66,0, 17,5.

Preparación R2am: 7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 5-yodo-1,2,3-trimetoxibenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2am. HRMS calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ : 301,1063; encontrado 302,1138 [forma (M+H) $^+$ ].  
 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,07 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 3,82 (s, 6 H), 3,7 (s, 3 H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,5, 124,6, 103,2, 103, 60,6, 56,6.

Preparación R2an: 7-(3,5-diclorofenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 3,5-diclorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2an. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ : 278,9966; encontrado 280,0040 [forma (M+H) $^+$ ].  
 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,03 (sma, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,64 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 145,3, 126,7, 123,8, 122,7, 104,4

Preparación R2ao: 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ao. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 275,0461; encontrado 276,0541 [forma (M+H) $^+$ ].  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,18 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H).  
 RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 161, 158,7, 147,5, 145, 139,7, 134,5, 124, 116,3, 112,7, 110,2, 109,4, 104, 56,4

Preparación R2ap: 7-(3,5-dimetoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y 2-(3,5-dimetoxi)-fenil-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ap. HRMS calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ : 271,0957; encontrado 272,1030 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,11 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 6,54 (t, 1 H), 3,8 (s, 6 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,5, 124,2, 103,5, 103,1, 98,9.

5 Preparación R2aq: 7-(3,4-diclorofenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1b y ácido 3,4-diclorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2aq. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ : 278,9966; encontrado 280,003 [forma (M+H) $^+$ ].

10 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,21 (sa, 1 H), 8,15 (t, 1 H), 8,02 (sa, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 145,1, 131,5, 125,9, 124,3, 123,8, 104,2.

Preparación R2ar: 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

15 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-cloro-3-fluoroyodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ar. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}$ : 263,0262; encontrado 264,0339 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,21 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

20 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 145,1, 131,5, 123,7, 121,5, 112,8, 104,2.

Preparación R2as: 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

25 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-cloro-5-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2as. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 275,0461; encontrado 276,0537 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,15 (sa, 1 H), 7,98 (sa, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 3,93 (s, 3 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 155,3, 147,4, 144,8, 137,7, 130,5, 124,2, 119,8, 117,3, 110, 109,4, 103,7, 56,9.

30 Preparación R2at: 7-(3,4-dimetoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1b y éster de pinacol del ácido 3,4-dimetoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2at. HRMS calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ : 271,0957; encontrado 272,103 [forma (M+H) $^+$ ].

35 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 7,92 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,8 (s, 6 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,5, 124,6, 116,9, 112,2, 109,3, 103,1, 56,3.

Preparación R2au: 4-{4-oxo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}benzocitrilo

40 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-yodobenzocitrilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2au. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ : 236,0698; encontrado 237,0775 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,25 (sa, 1 H), 8,05 (m, 2 H), 8,03 (m, 2 H), 8,02 (sa, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H).

45 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 147,6, 145,2, 141,5, 134, 124,6, 123,6, 119, 110,6, 109,4, 104,7.

Preparación R2av: 7-[4-(trifluorometil)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

50 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la Preparación R2av. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 279,0619; encontrado 280,0691 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,23 (sa, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,01 (d, 1 H), 7,92 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,74 (d, 1 H).

55 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,6, 145,1, 126,9, 124,7, 123,8, 110,4, 104,5 RMN de  $^{15}\text{N}$  (50,6 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 170,9.

Preparación R2aw: 7-[4-(difluorometil)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

60 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-(difluorometil)-4-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2aw. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ : 261,0714; encontrado 262,0784 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,17 (sa, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,9, 127,2, 124,7, 123,9, 115,1, 104,1.

Preparación R2ax: 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

65 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y alcohol 4-yodobencílico como reactivos, se

obtuvo la Preparación R2ax. HRMS calculada para  $C_{13}H_{11}N_3O_2$ : 241,0851; encontrado 242,0925 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,07 (sa, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,31 (t, 1 H), 4,56 (d, 2 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,9, 147,4, 144,6, 142,2, 136,6, 127,6, 124,3, 124,2, 109,9, 103,5, 62,8.

5

Preparación R2ay: 7-(4-clorofenil)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-cloro-4-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ay. HRMS calculada para  $C_{12}H_8ClN_3O$ : 245,0356; encontrado 246,0427 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (sa, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,78 (dm, 1 H), 7,61 (dm, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 6,7 (d, 1 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,3, 144,8, 136,7, 131,7, 129,6, 126,1, 123,9, 109,9, 103,9.

10

Preparación R2az: 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2az. HRMS calculada para  $C_{14}H_{14}N_4O$ : 254,1168; encontrado 255,1243 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,98 (sa, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 6,61 (d, 1 H), 2,94 (s, 6 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 125,6, 124,3, 112,7, 102,7, 40,6.

15

20

Preparación R2ba: 7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ba. HRMS calculada para  $C_{13}H_8F_3N_3O_2$ : 295,0569; encontrado 296,0648 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,56 (m, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 126,4, 124,1, 122,5, 103,9.

25

30

Preparación R2bb: 7-[4-(benciloxi)fenil]-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-benciloxyodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bb. HRMS calculada para  $C_{19}H_{15}N_3O_2$ : 317,1164; encontrado 318,1243 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,59 (dm, 2 H), 7,48 (dm, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,41 (tm, 2 H), 7,35 (tm, 1 H), 7,16 (dm, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 157,6, 147,3, 144,4, 137,4, 131, 129, 128,4, 128,2, 126,1, 124,3, 115,7, 109,4, 103,1, 69,9.

35

40

Preparación R2bc: 7-(5-metiltiofen-2-il)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-yodo-5-metiltiofeno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bc. HRMS calculada para  $C_{11}H_9N_3OS$ : 231,0466; encontrado 232,0541 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,76 (dc, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,46 (d, 3 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145, 124,2, 123,9, 119,4, 103,9, 15,4.

45

Preparación R2bd: 7-(5-clorotiofen-2-il)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-cloro-5-yodotiofeno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bd. HRMS calculada para  $C_{10}H_6N_3OSCl$ : 250,9920; encontrado 252,0005 (forma (M+H)<sup>+</sup>).  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, dmsO-d6) δ ppm 12,28 (sa, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, dmsO-d6) δ ppm 158,4, 146,8, 145,6, 136,4, 125,5, 124,6, 123,3, 117,5, 109,3, 104,6.

50

55

Preparación R2be: 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 1,4-benzodioxano-6-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2be. HRMS calculada para  $C_{14}H_{11}N_3O_3$ : 269,0800; encontrado 270,0881 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,33-4,25 (m, 4 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 124,3, 117,7, 117,6, 113,8, 103,2.

60

65

Preparación R2bf: 7-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 3,4-metilendioxfenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bf. HRMS calculada para  $C_{13}H_9 N_3O_3$ : 255,0644; encontrado 256,0719 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

5 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,11 (s, 2 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,5, 118,2, 108,7, 106,5, 103,1, 102,2.

Preparación R2bg: 7-(naftalen-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

10 Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 2-naftalenborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bg. HRMS calculada para  $C_{16}H_{11}N_3O$ : 261,0902; encontrado 262,0982 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,14 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,6 (tm, 1 H), 7,57 (tm, 1 H), 6,74 (d, 1 H).

15 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,6, 144,8, 135,4, 133,4, 132, 129,4, 128,4, 128,2, 127,4, 126,9, 124,4, 123,5, 122,3, 109,9, 103,8.

Preparación R2bh: 7-[3-(trifluorometil)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

20 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 3-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bh. HRMS calculada para  $C_{13}H_8F_3N_3O$ : 279,0620; encontrado 280,0699 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,19 (sa, 1 H), 8,18 (sa, 1 H), 8,07 (dm, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,77 (dm, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,1, 128,3, 124, 123,9, 121, 104,1.

25

Preparación R2bi: 7-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

30 Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1b y éster de pinacol del ácido 3-(4-metil-piperazinilmetil)benzenoborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bi. HRMS calculada para  $C_{18}H_{21}N_5O$ : 323,1746; encontrado 324,1828 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,37/12,2/11,95 (sa, 3 H), 8,04 (sa, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dm, 1 H), 7,67 (dm, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,49 (sa, 2 H), 3,8-3,3 (ma, 8 H), 2,8 (sa, 3 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 130,3, 130, 127,3, 125,7, 124, 103,9, 58,7, 42,7.

35 Preparación R2bj: 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y alcohol 3-yodobencílico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bj. HRMS calculada para  $C_{13}H_{11} N_3O_2$ : 241,0851; encontrado 242,0935 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

40 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,11 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,64 (ta, 1 H), 7,55 (dm, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,58 (s, 2 H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,4, 144,6, 144,4, 137,7, 129,4, 125,4, 124,2, 123, 122,5, 109,7, 103,5, 62,9.

Preparación R2bk: 7-(3-clorofenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

45 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-cloro-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bk. HRMS calculada para  $C_{12}H_8ClN_3O$ : 245,0356; encontrado 246,0437 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,74 (dm, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 7,47 (dm, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

50 RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145, 131,3, 127,2, 124,1, 123,9, 122,9, 104.

Preparación R2bl: 7-(3-fluorofenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

55 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-fluoro-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bl. HRMS calculada para  $C_{12}H_8N_3OF$ : 229,0651; encontrado 230,0729 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,72 (dm, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 131,4, 130,9, 123,9, 120,2, 114, 111,6.

RMN de F<sup>19</sup> (376,5 MHz, MSM-d6): δ (ppm) -111,7.

60

Preparación R2bm: 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

65 Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 3-(N,N-dimetilamino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bm. HRMS calculada para  $C_{14}H_{14}N_4O$ : 254,1168; encontrado 255,1229 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (sa, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,93

(dm, 1 H), 6,74 (dm, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 2,95 (s, 6 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,3, 129,9, 124,4, 112,4, 111,4, 108,6, 103,1, 40,5.

Preparación R2bn: 7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 3-(morfolino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bn. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,05 (sa, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 3,53 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 8,13 Hz, 1 H), 7,19 (t, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 1,27, 7,93 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,96, 8,49 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 3,75 (t, J = 4,61 Hz, 4 H), 3,18 (t, J = 4,61 Hz, 4 H).

Preparación R2bo: 7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 3-(trifluorometoxi)yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bo. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 295,0569; encontrado 296,0651 [forma (M+H) $^+$ ]. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,91 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,87 (t, 1 H), 7,82 (ddd, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,41 (ddd, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 145,1, 131,5, 123,9, 123,2, 119,5, 117,1, 104,1.

Preparación R2bp: 7-(3-metoxifenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 3-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bp. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ : 241,0851; encontrado 242,0928 [forma (M+H) $^+$ ]. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,1 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 6,98 (dm, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,6, 130,4, 124,2, 116,7, 112,9, 110,5, 103,5.

Preparación R2bq: 7-[3-(benciloxi)fenil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-benciloxi-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bq. HRMS calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ : 317,1164; encontrado 318,1235 [forma (M+H) $^+$ ]. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,1 (sa, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,51-7,31 (m, 5 H), 7,44 (t, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (dm, 1 H), 7,05 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,6, 130,5, 124,1, 116,8, 113,6, 111,4, 103,6, 70.

Preparación R2br: 7-(6-metilpiridin-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 2-yodo-6-metilpiridina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2br. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ : 226,0855; encontrado 227,0933 [forma (M+H) $^+$ ]. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12 (sa, 1 H), 8,25 (dm, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,25 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 2,52 (s, 3 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,9, 139,5, 122, 121,8, 113,8, 103,7, 24,4.

Preparación R2bs: 7-(6-metoxipiridin-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

La mezcla de la Preparación R1a (1,0 g, 6,51 mmol), 2-yodo-6-metoxi-piridina (2,35 g, 9,77 mmol, 1,5 eq.), yoduro de cobre(I) (125 mg, 0,65 mmol, 0,1 eq.), fosfato potásico tribásico (2,76 g, 13 mmol, 2 eq.), (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano (74 mg, 0,65 mmol, 0,1 eq.) en PDO (50 ml) se agitó en atmósfera inerte durante 4 horas a 100 °C. La capa inorgánica se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM).

El producto arilado (920 mg, 3,5 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (1,48 g, 35 mmol) se agitaron en la mezcla de PDO (15 ml) y agua (15 ml) a 110 °C durante 24 horas. El residuo se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N, 50 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para dar la Preparación R2bs. HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ : 242,0804; encontrado 243,0884 [forma (M+H) $^+$ ]

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,21 (sa, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 6,78 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 163,2, 158,5, 147,6, 147,4, 144,9, 141,9, 121,9, 111,2, 108,4, 108,4, 103,8, 53,9.

Preparación R2bt: 7-(naftalen-1-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido 1-naftalenborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bt. HRMS calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : 261,0902; encontrado 262,0984 [forma (M+H) $^+$ ].

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,04 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,61 (dm, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,51 (tm, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 6,77 (d, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,9, 149,2, 144,6, 134,2, 134,1, 130,4, 129,5, 128,7, 127,8, 127,2, 126,4, 126,3, 126, 123, 108,7, 103,1



Preparación R2bu: 7-(piridin-3-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

5 Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y ácido piridin-3-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bu. HRMS calculada para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,29 (s, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 8,06 (sa, 1 H), 8,03 (t, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,4 (t, 1 H), 6,7 (d, 1 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.  
 RMN de <sup>15</sup>N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

10

Preparación R2bv: 7-(piridin-4-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

15 Usando el Procedimiento general 2 partiendo de la Preparación R1a y éster de pinacol del ácido piridin-4-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bv. HRMS calculada para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 212,0698; encontrado 213,0773 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 12,31 (sa, 1 H), 8,69 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,99 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 151,3, 145,6, 122,8, 117,3, 105.

Preparación R2bw: 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

20 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 1-(difluorometil)-4-yodo-1*H*-pirazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bw. HRMS calculada para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 251,0619; encontrado 252,0682 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 25 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (sa, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,2, 136,2, 123,2, 121,3, 111, 104.

Preparación R2bx: 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

30 Usando el Procedimiento general 3 partiendo de la Preparación R1b y 4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bx. HRMS calculada para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O: 215,0807; encontrado 216,0889 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (sa, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H).  
 35 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 146,9, 144,7, 132,1, 124,3, 123,4, 121,4, 109, 103,4,38,5.

Preparación R2by: 7-(propan-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

40 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y 2-yodopropano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2by. HRMS calculada para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 177,0902; encontrado 178,0979 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (sa, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 4,85 (sept., 1 H), 1,42 (d, 6 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 146,8, 143,5, 120,7, 108,2, 102, 46,5, 23.  
 RMN de <sup>15</sup>N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 168.

45

Preparación R2ca: 7-ciclobutil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

50 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromuro de ciclobutilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ca. HRMS calculada para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 189,0902; encontrado 190,0974 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,85 (sa, 1 H), 7,88 (sa, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H)  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

Preparación R2cb: 7-(1-metilpiperidin-4-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

55 Usando el Procedimiento general 4 partiendo de la Preparación R1a y 4-hidroxi-1-metilpiperidina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cb. HRMS calculada para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: 232,1324; encontrado 233,1405 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,82 (sa, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 2,89/2,05 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,02/1,82 (m, 4 H).  
 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,9, 121,2, 102,1, 55,1, 52,1, 46,1, 32,3.

60

Preparación R2cc: 7-(2,2-difluoroetil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

65 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y 2-yodo-1,1-difluoroetano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cc. HRMS calculada para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>2</sub>: 199,0557; encontrado 200,0634 [forma (M+H)<sup>+</sup>].  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,99 (sa, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,37 (tt, 1 H), 4,6 (td, 2 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 144,4, 124,8, 114,3, 102,5, 46,2.

Preparación R2cd: 7-(2-fluoroetil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 5 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y 1-fluoro-2-yodoetano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cd. HRMS calculada para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{NOF}$ : 181,0651; encontrado 182,0728 [forma (M+H) $^+$ ].  
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsO-d6)  $\delta$  ppm 11,91 (sa, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 4,74 (dt, 2 H), 4,43 (dt, 2 H).  
RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, dmsO-d6)  $\delta$  ppm 144, 124,3, 102, 83,1, 45,1.

- 10 Preparación R2ce: 7-(2-hidroxietil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
- Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y 2-cloroetanol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ce. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,83 (sa, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 3,92 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 3,14 Hz, 1 H), 4,92 (t, J = 5,49 Hz, 1 H), 4,15 (t, J = 6,28 Hz, 2 H), 3,68 (c, J = 5,49 Hz, 2 H).

Preparación R2cg: 7-[(4-clorofenil)metil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 20 Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromuro de 4-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cg. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ : 259,0512; encontrado 260,0583 [forma (M+H) $^+$ ].  
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,93 (s, 7,9 (s, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H).  
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,4, 144,2, 137,5, 132,5, 129,5, 129, 124,2, 108,3, 102,4, 47,5.

- 25 Preparación R2ch: 7-[(3-clorofenil)metil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromuro de 3-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ch. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ : 259,0512; encontrado 260,0580 [forma (M+H) $^+$ ].  
30 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,94 (sa, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,16 (dm, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,35 (s, 2 H).  
RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,6, 144,3, 140,9, 133,6, 131,1, 128, 127,5, 126,4, 124,3, 108,4, 102,4, 47,5.

- 35 Preparación R2ci: 7-[(2-clorofenil)metil]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- Usando el Procedimiento general 1 partiendo de la Preparación R1a y bromuro de 2-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ci. HRMS calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ : 259,0512; encontrado 260,0587 [forma (M+H) $^+$ ].  
40 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,95 (sa, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,5 (dm, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,72 (dm, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 5,44 (s, 2 H).  
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,3, 129,8, 129,8, 128,8, 128,1, 124,5, 102,5, 46.

## Ejemplos

- 45 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 1)

- 50 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2g y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1. HRMS calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5$ : 549,2951; encontrado 550,3021 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxotieno [2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 2)

- 55 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 3*H*-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 2. HRMS calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 552,2406; encontrado 553,2479 [forma (M+H)].

- 60 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-etil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 3)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2h y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 3. HRMS calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5$ : 563,3108; encontrado 564,319 [forma (M+H)].

- 65 ▪ *tert*-butil(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-prop-2-inil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 4)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2i y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 4. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 573,2951; encontrado 574,3024 [forma (M+H)].

- 5     ▪       *tert*-butil(3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-ciclopropil-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 5)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2j y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 5. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 575,3108; encontrado 576,3189 [forma (M+H)].

- 10    ▪       *tert*-butil       (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-cloro-4-oxo-tieno[3,4-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 6)

15    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 7-cloro-3*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 6. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 586,2017; encontrado 609,1912 [forma (M+Na)].

- 20    ▪       *tert*-butil   (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-buta-2,3-dienil-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 7)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2k y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 7. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 587,3108; encontrado 588,318 [forma (M+H)].

- 25    ▪       *tert*-butil   (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-(ciclopropilmetil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 8)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2l y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 8. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>43</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 589,3264; encontrado 590,3342 [forma (M+H)].

- 30    ▪       *tert*-butil       (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(7-isobutil-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 9)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2m y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 9. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>45</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 591,342; encontrado 592,3501 [forma (M+H)].

- 35    ▪       *tert*-butil   (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(9-metil-4-oxo-pirimido[4,5-*b*]indol-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 10)

40    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2n y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 10. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>41</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 599,3108; encontrado 600,3181 [forma (M+H)].

- *tert*-butil   (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-(ciclobutilmetil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 11)

45    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2o y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 11. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>45</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 603,342; encontrado 604,3502 [forma (M+H)].

- 50    ▪       *tert*-butil   (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il) metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 12)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2p y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 12. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>46</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 606,353; encontrado 607,36 [forma (M+H)].

- 55    ▪       *tert*-butil(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 13)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2q y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 13. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>41</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 611,3108; encontrado 612,3192 [forma (M+H)].

- 60    ▪       *tert*-butil       (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 14)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 7-fenil-3,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 14. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>41</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 611,3108; encontrado 612,3182 [forma (M+H)].

65

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il] metil] piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 15)

5 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2b y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 15. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 612,306; encontrado 613,3132 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-1-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 16)

10 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 1-fenil-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 16. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 612,306; encontrado 613,312 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(6-oxo-9-fenil-purin-1-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 17)

15 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 9-fenil-1*H*-purin-6-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 17. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 612,306; encontrado 613,3142 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-bromo-4-oxo-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 18)

20 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 7-bromo-3*H*-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 18. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 613,19; encontrado 612,1851 [forma (M-H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(7-oxo-3-fenil-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-6-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 19)

25 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 3-fenil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 19. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>39</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 613,29; encontrado 636,2782 [forma (M+Na)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-pirimidin-2-il-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 20)

30 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2s y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 20. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub> N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 613,3013; encontrado 614,3102 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(7-oxo-3-fenil-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-6-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 21)

35 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 3-fenil-6*H*-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 21. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub> N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 613,3013; encontrado 614,3095 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[(4-[(6,8-dimetil-4-oxopirimido[5,4-*b*]indolizin-3(4*H*)-il)metil]-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 22)

40 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2t y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 22. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 614,3217; encontrado 615,3301 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilimidazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 23)

45 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2u y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 23. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub> N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 615,3169; encontrado 616,324 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(3-tienil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 24)

50 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2v y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 24. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 617,2672; encontrado 618,2736 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-tienil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 25)

55 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2w y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 25. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 617,2672; encontrado 618,2736 [forma (M+H)].

60 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2x y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 26. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 617,2672; encontrado 618,2736 [forma (M+H)].

65 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2y y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 27. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 617,2672; encontrado 618,2736 [forma (M+H)].

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2w y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 25. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 617,2672; encontrado 618,2744 [forma (M+H)].

- 5     ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 26)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2x y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 26. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 617,2825; encontrado 618,2912 [forma (M+H)].

- 10    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-tiazol-2-il-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 27)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2y y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 27. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 618,2625; encontrado 641,251 [forma (M+Na)].

- 15    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 28)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2z y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 28. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 620,3686; encontrado 621,3731 [forma (M+H)].

- 20    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(*m*-tolil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 29)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2aa y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 29. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 625,3264; encontrado 626,3357 [forma (M+H)].

- 25    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(*p*-tolil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 30)

- 30    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ab y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 30. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 625,3264; encontrado 626,3358 [forma (M+H)].

- 35    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-bencil-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 31)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ac y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 31. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 625,3264; encontrado 626,3343 [forma (M+H)].

- 40    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(6-metil-4-oxo-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 32)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ad y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 32. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 625,3264; encontrado 626,3335 [forma (M+H)].

- 45    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(7-oxo-3-fenil-isotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-6-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 33)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 3-fenil-6*H*-isotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 33. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 629,2672; encontrado 652,2559 [forma (M+Na)].

- 50    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 34)

- 55    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ae y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 34. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 629,3013; encontrado 530,2568 [forma (M+H-Boc)].

- 60    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3-fluorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 35)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bl y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 35. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 629,3013; encontrado 652,2909 [forma (M+Na)].

- 65    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[(7-bromo-4-oxo-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 36)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 7-bromo-3*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 36. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 630,1511; encontrado 653,1419 [forma (M+Na)].

5     ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(5-metil-2-tienil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 37)

10    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bc y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 37. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 631,2828; encontrado 654,2719 [forma (M+Na)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 38)

15    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2cb y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 38. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>48</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 632,3686; encontrado 633,3766 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil(3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-cianofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 39)

20    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2au y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 39. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub> N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 636,306; encontrado 637,3127 [forma (M+H)].

25    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 40)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2c y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 40. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 641,3214; encontrado 642,3297 [forma (M+H)].

30    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 41)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bp y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 41. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 641,3214; encontrado 642,3313 [forma (M+H)].

35    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 42)

40    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ax y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 42. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 641,3214; encontrado 642,3288 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[6-(hidroximetil)-4-oxo-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 43)

45    Preparación R1b (10 g, 67,05 mmol, 1 eq.), yodobenceno (87,2 mmol, 1,3 eq.), CuI (1,28 g, 190,45, 6,705 mmol, 0,1 eq.), DMEDA (1,45 ml, 13,4 mmol, 1,18 g, 0,2 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (12,05 g, 87,16 mmol, 1,3 eq.) se suspendió en acetonitrilo seco (50 ml), se lavó con N<sub>2</sub> y se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se enfrió a t.a. La mezcla se filtró, y se lavó con agua (3 x 30 ml), una solución acuosa de NH<sub>3</sub> (40 ml, 25%), agua (3 x 50 ml), heptano (50 después 30 ml) y secó al vacío.

50    Se cargó un matraz redondo de 3 bocas secado con llama con 5 ml de THF seco en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió 420 µl (1,5 eq.) de iPr<sub>2</sub>NH mediante una jeringa y el matraz redondo se enfrió a -78 °C. Se añadió mediante una jeringa 1,25 ml (1,5 eq.) de n-BuLi y se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió gota a gota la 4-metoxi-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidina obtenida en la etapa previa (450 mg, 2 mmol, 1 eq.) disuelta en 20 ml de THF seco y se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió formiato de metilo (360 mg, 3 eq.) disuelto en 10 ml de THF seco. Una vez completada la reacción se añadieron 40 ml de NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con 3 x 40 ml de EEO, se secó, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida con hexano:EEO dio (4-metoxi-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol.

55    Una parte del producto en bruto (127 mg, 0,5 mmol) se disolvió en 2,5 ml de PDO y se añadió HCl c.c. (82 µl, 1 mmol, 2 eq.). La solución se calentó, se agitó a 100 °C durante 2 horas, y se evaporó para dar 6-(hidroximetil)-7-fenil-3*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona que se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 5 con la Preparación R1c como reactivos para dar el EJEMPLO 43. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 641,3214; encontrado 642,3295 [forma (M+H)].

60    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[1-(4-metoxifenil)-4-oxo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 44)

65    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 1-(4-metoxifenil)-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación

R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 44. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 642,3166; encontrado 665,3057 [forma (M+Na)].

- 5     ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(6-metoxi-2-piridil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 45)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bs y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 45. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 642,3166; encontrado 643,3231 [forma (M+H)].

- 10    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-clorofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 46)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ay y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 46. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 645,2718; encontrado 646,2787 [forma (M+H)].

- 15    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3-clorofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 47)

20    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bk y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 47. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 645,2718; encontrado 646,2821 [forma (M+H)].

- 20    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[6-cloro-4-oxo-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 48)

25    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ai y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 48. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 645,2718; encontrado 646,2782 [forma (M+H)].

- 25    ▪ *tert*-butil(3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(5-cloro-2-tienil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 49)

30    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bd y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 49. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 651,2282; encontrado 652,2348 [forma (M+H)].

- 35    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 50)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bw y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 50. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 651,2981; encontrado 674,2867 [forma (M+Na)].

- 40    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-dimetilaminofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 51)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2az y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 51. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 654,353; encontrado 655,3589 [forma (M+H)].

- 45    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[3-(dimetilamino)fenil]-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 52)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bm y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 52. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 654,353; encontrado 655,3602 [forma (M+H)].

- 50    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 53)

55    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bf y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 53. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 655,3006; encontrado 655,3006 [forma (M+H)].

- 55    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[(2-clorofenil)metil]-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 54)

60    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ci y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 54. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Cl: 659,2875; encontrado 660,2949 [forma (M+H)].

- 65    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[(3-clorofenil)metil]-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 55)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ch y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 55. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 659,2875; encontrado 660,2933 [forma (M+H)].

- 5 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 56)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2cg y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 56. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 659,2875; encontrado 660,2949 [forma (M+H)].

- 10 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 57)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2e y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 57. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 659,3119; encontrado 660,3194 [forma (M+H)].

- 15 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-[4-(difluorometil)fenil]-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 58)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2aw y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 58. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 661,3076; encontrado 662,3141 [forma (M+H)].

- 20 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-naftil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 59)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bt y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 59. HRMS calculada para C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 661,3264; encontrado 662,3345 [forma (M+H)].

- 25 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(2-naftil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 60)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bg y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 60. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 661,3264; encontrado 606,2715 [forma (M+H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)].

- 30 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 61)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ar y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 61. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 663,2624; encontrado 564,218 [forma (M+H-Boc)].

- 40 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 62)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 7-(2-trimetilsililetoximetil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 62. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si: 665,3609; encontrado 666,3696 [forma (M+H)].

- 45 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 63)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2be y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 63. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 669,3162; encontrado 670,3238 [forma (M+H)].

- 50 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 64)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 64. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>: 670,3115; encontrado 693,3019 [forma (M+Na)].

- 55 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 65)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2at y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 65. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 671,3319; encontrado 672,3396 [forma (M+H)].

- 60 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3,5-dimetoxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 65)



fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 66)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ap y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 66. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 671,3319; encontrado 672,3401 [forma (M+H)].

5     ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(6-yodo-7-metil-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 67)

10    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2aj y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 67. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 675,1918; encontrado 676,1994 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 68)

15    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ao y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 68. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 675,2823; encontrado 676,2891 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 69)

20    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2as y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 69. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 675,2823; encontrado 676,2885 [forma (M+H)].

25    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 70)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2aq y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 70. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 679,2328; encontrado 680,2399 [forma (M+H)].

30    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 71)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2an y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 71. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 679,2328; encontrado 680,2399 [forma (M+H)].

35    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 72)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2av y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 72. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 679,2982; encontrado 680,3068 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 73)

45    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bh y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 73. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 679,2982; encontrado 702,2875 [forma (M+Na)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[6-yodo-4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 74)

50    Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2al y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 74. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Si: 791,2575; encontrado 792,265 [forma (M+H)].

55    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 75)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bo y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 75. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 695,2931; encontrado 696,2997 [forma (M+H)].

60    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 76)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ba y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 76. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 695,2931; encontrado 696,3006 [forma (M+H)].

65    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(3-morfolinofenil)-4-oxo-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-

fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 77)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bn y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 77. HRMS calculada para C<sub>39</sub>H<sub>48</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 696,3635; encontrado 697,3708 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 78)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2am y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 78. HRMS calculada para C<sub>38</sub>H<sub>47</sub> N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: 701,3425; encontrado 702,3487 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(4-benciloxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 79)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bb y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 79. HRMS calculada para C<sub>42</sub>H<sub>47</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 717,3527; encontrado 718,3603 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[7-(3-benciloxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 80)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bq y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 80. HRMS calculada para C<sub>42</sub>H<sub>47</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 717,3527; encontrado 740,3423 [forma (M+Na)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 81)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bi y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 81. HRMS calculada para C<sub>41</sub>H<sub>53</sub> N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 723,4108; encontrado 724,4175 [forma (M+H)].

▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[[6-ciano-4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 82)

El EJEMPLO 74 se disolvió en PDO y se añadieron cianuro de cobre (4,2 eq.), cianuro de tetraetilamonio (1,05 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,1 eq.), y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,4 eq.). La mezcla se calentó y se agitó a 110 °C hasta que se completó la reacción. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gradiente de DCM-MeOH para dar el EJEMPLO 82. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Si: 690,3561; encontrado 691,3637 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 83)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 83 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 435,2271; encontrado 436,2345 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-metil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 84)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 1 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 84 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 449,2427; encontrado 450,2517 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 85)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 2 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 85 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 452,1882; encontrado 453,1933 [forma (M+H)].

▪ 7-etil-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 86)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 3 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 86 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 463,2583; encontrado 464,2654 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-prop-2-inil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 87)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 4 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 87 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 473,2427; encontrado 474,2502 [forma (M+H)].

- 7-ciclopropil-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 88)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 5 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 88 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 475,2583; encontrado 476,2668 [forma (M+H)].
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 89)

10 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2by y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 89 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 477,274; encontrado 478,2819 [forma (M+H)].
- 7-(2-hidroxi-etil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 90)

15 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ce y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 90 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 479,2533; encontrado (RMN forma disponible).
- 7-(2-fluoroetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 91)

25 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2cd y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 91 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F: 481,2489; encontrado 482,2555 [forma (M+H)].
- 7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 92)

30 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 6 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 92 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 486,1492; encontrado 487,1544 [forma (M+H)].
- 7-buta-2,3-dienil-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 93)

35 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 7 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 93 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 487,2583; encontrado 488,2657 [forma (M+H)].
- 7-ciclobutil-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 94)

40 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2ca y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 94 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 489,274; encontrado 490,2796 [forma (M+H)].
- 7-(ciclopropilmetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 95)

50 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 8 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 95 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 489,274; encontrado 490,2817 [forma (M+H)].
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-isobutil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 96)

55 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 9 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 96 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>37</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 491,2896; encontrado 492,2963 [forma (M+H)].
- 7-(2,2-difluoroetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 97)

60 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2cc y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 97 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>: 499,2395; encontrado 500,2485 [forma (M+H)].

65

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-metil-pirimido[4,5-*b*]indol-4-ona (EJEMPLO 98)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 10 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 98 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 499,2583; encontrado 500,2677 [forma (M+H)].

- 7-(ciclobutilmetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 99)

10 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 11 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 99 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 503,2896; encontrado 504,2957 [forma (M+H)].

- 7-(2-dimetilaminoetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 100)

15 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 12 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 100 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 506,3005; encontrado 254,1581 [forma (M+2H)<sub>2</sub>].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 101)

20 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 13 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 101 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 511,2583; encontrado 512,2648 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 102)

25 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 14 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 102 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 511,2583; encontrado 512,2647 [forma (M+H)].

- 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 103)

30 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 16 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 103 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 512,2536; encontrado 513,2623 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 104)

35 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 15 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 104 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 512,2536; encontrado 257,134 [forma (M+2H)<sub>2</sub>].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 105)

40 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bu y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 105 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 512,2536; encontrado 513,261 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 106)

45 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bv y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 106 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 512,2536; encontrado 513,2609 [forma (M+H)].

- 1-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 107)

50 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 17 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 107 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 512,2536; encontrado 513,2616 [forma (M+H)].

- 7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 108)

55 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 18 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 108 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 513,1376; encontrado 514,1462 [forma (M+H)].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 109)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 19 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 109 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 513,2376; encontrado 514,2451 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-pirimidin-2-il-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 110)

10 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 20 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 110 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub> N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 513,2488; encontrado 257,6326 [forma (M+2H)<sub>2</sub>].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 111)

15 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 21 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 111 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub> N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 513,2488; encontrado 514,2576 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]metil]-6,8-dimetilpirimido[5,4-*b*]indolizin-4(3H)-ona (EJEMPLO 112)

20 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 22 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 112 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 514,2692; encontrado 515,2757 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilimidazol-4-il)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 113)

25 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 23 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 113 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub> N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 515,2645; encontrado 516,2728 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 114)

35 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bx y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 114 como la sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub> N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 515,2645; encontrado 516,2716 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-tienil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 115)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 25 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 115 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 517,2148; encontrado 518,2231 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-tienil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 116)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 24 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 116 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 517,2148; encontrado 518,2233 [forma (M+H)].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 117)

55 El EJEMPLO 62 (610 mg, 0,92 mmol) se disolvió en 12 ml de DCM, a continuación se añadieron TFA (211 µl, 2,73 mmol, 3 eq.) y ácido fórmico (399 µl, 10,6 mmol, 11,5 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 118 horas, a continuación se añadió carbonato potásico (2,22 g 16,1 mmol). La solución se extrajo con DCM (2x70 ml) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó.

112 mg (0,2 mmol) del producto 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona en bruto se disolvió en 2 ml de THF seco, a continuación se añadieron trietil amina (42 µl, 0,3 mmol, 1,5 eq.) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (32 µl, 0,22 mol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 141 horas, a continuación se añadieron 5 ml de agua. La solución se extrajo con DCM (2x10 ml) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó.

La 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona obtenida se disolvió en 270 µl de THF seco, y se añadieron fluoruro de tetrabutilamonio (270 µl, 1M en THF, 0,27 mmol) y se añadieron tamices moleculares y se agitó a 75 °C durante 20 horas, a continuación, los tamices moleculares se retiraron por filtración y el residuo se purificó por HPLC preparativa

siguiendo el método de gradiente de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  25 mM-acetonitrilo, para dar el EJEMPLO 117. HRMS calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ : 517,2301; encontrado 518,2361 [forma (M+H)].

- 5     ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 118)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 26 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 118 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ : 517,2301; encontrado 518,2386 [forma (M+H)].

- 10    ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-tiazol-2-il-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 119)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 27 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 119 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 518,21; encontrado 519,2181 [forma (M+H)].

- 15    ▪ 7-[3-(dimetilamino)propil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 120)

20    Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 28 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 120 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ : 520,3162; encontrado 261,1666 [forma (M+2H)<sub>2</sub>].

- 25    ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 121)

Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 101 y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 121 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ : 525,274; encontrado 526,2802 [forma (M+H)].

- 30    ▪ 7-bencil-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 122)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 31 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 122 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ : 525,274; encontrado 526,2822 [forma (M+H)].

- 35    ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(*p*-tolil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 123)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 30 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 123 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ : 525,274; encontrado 526,2816 [forma (M+H)].

- 40    ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(*m*-tolil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 124)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 29 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 124 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ : 525,274; encontrado 526,2825 [forma (M+H)].

- 45    ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 125)

50    Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 32 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 125 como sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ : 525,274; encontrado 526,2827 [forma (M+H)].

- 55    ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(6-metil-2-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 126)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2br y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 126 como la sal HCl. HRMS calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ : 526,2692; encontrado 527,2764 [forma (M+H)].

- 60    ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 127)

El EJEMPLO 6 (370 mg, 0,63 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y 2 ml de agua, a continuación se añadieron ácido fenil borónico (308 mg, 2,52 mmol, 4 eq.), AtaPhos\*PdCl<sub>2</sub> (8,6 mg, 0,012 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (617 mg, 1,89 mmol, 3 eq.). La mezcla se calentó y se agitó en un reactor de microondas Anton Paar durante 1 hora a 100 °C. El residuo se purificó por HPLC preparativa siguiendo el método de gradiente 5 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, para dar el EJEMPLO 127. HRMS calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 628,2719; encontrado 629,2788 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(6-oxo-1*H*-piridin-2-il)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 128)
- 5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 45 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 128. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 528,2485; encontrado 529,2567 [forma (M+H)].
- 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 129)
- 10 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 33 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 129. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 529,2148; encontrado 530,2223 [forma (M+H)].
- 7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 130)
- 15 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 34 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 130. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 529,2489; encontrado 530,2584 [forma (M+H)].
- 7-(3-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 131)
- 20 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 35 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 131. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 529,2489; encontrado 530,2571 [forma (M+H)].
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(5-metil-2-tienil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 132)
- 25 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 37 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 132. HRMS calculada para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 531,2304; encontrado 532,2361 [forma (M+H)].
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metil-4-piperidil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 133)
- 30 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 38 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 133. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>40</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 532,3162; encontrado 267,1658 [forma (M+2H)<sub>2</sub>].
- 4-[3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]benzocitrilo (EJEMPLO 134)
- 35 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 39 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 134. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub> N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 536,2536; encontrado 537,2599 [forma (M+H)].
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 135)
- 40 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 40 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 135. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 541,2689; encontrado 542,2784 [forma (M+H)].
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 136)
- 45 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 41 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 136. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 541,2689; encontrado 542,2777 [forma (M+H)].
- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 137)
- 50 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 42 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 137. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 541,2689; encontrado 542,2787 [forma (M+H)].
- 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 138)
- 55 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de la Preparación R2bj y la Preparación R1c como reactivos, el producto bruto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 6, para dar el EJEMPLO 138.
- 60
- 65

HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 541,2689; encontrado 542,2769 [forma (M+H)].

▪ 6-(hidroximetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 139)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 43 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 139. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 541,2689; encontrado 542,2763 [forma (M+H)].

10 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(6-metoxi-2-piridil)pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 140)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 45 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 140. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 542,2642; encontrado 543,2698 [forma (M+H)].

15 ▪ 7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 141)

20 Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 130 y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 141. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F: 543,2646; encontrado 544,2721 [forma (M+H)].

▪ 7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 142)

25 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 47 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 142. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 545,2194; encontrado 546,2248 [forma (M+H)].

▪ 7-(4-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 143)

30 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 46 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 143. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 545,2194; encontrado 546,2262 [forma (M+H)].

▪ 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 144)

35 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 48 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 144. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 545,2194; encontrado 546,2277 [forma (M+H)].

40 ▪ 7-(5-cloro-2-tienil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 145)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 49 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 145. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 551,1758; encontrado 552,1844 [forma (M+H)].

45 ▪ 7-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 146)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 50 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 146. HRMS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 551,2457; encontrado 552,254 [forma (M+H)].

50 ▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 147)

55 Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 101 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 147. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 553,2689; encontrado 554,2757 [forma (M+H)].

▪ 7-(4-dimetilaminofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 148)

60 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 51 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 148. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 554,3005; encontrado 555,3076 [forma (M+H)].

▪ 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 149)

65 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 52 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 149. HRMS



calculada para  $C_{32}H_{38}N_6O_3$ : 554,3005; encontrado 555,3086 [forma (M+H)].

▪ 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 150)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 53 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 150. HRMS calculada para  $C_{31}H_{33}N_5O_5$ : 555,2482; encontrado 556,2556 [forma (M+H)].

10 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 151)

Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 135 y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 151. HRMS calculada para  $C_{32}H_{37}N_5O_4$ : 555,2845; encontrado 556,2922 [forma (M+H)].

15 ▪ 7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 152)

Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 142 y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 152. HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$ : 559,235; encontrado 560,2425 [forma (M+H)].

20 ▪ 7-(4-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 153)

Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 143 y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 153.

HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$ : 559,235; encontrado 560,2423 [forma (M+H)].

30 ▪ 7-[(4-clorofenil)metil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 154)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 56 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 154. HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$ : 559,235; encontrado 560,2418 [forma (M+H)].

35 ▪ 7-[(3-clorofenil)metil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 155)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 55 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 155. HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$ : 559,235; encontrado 560,2432 [forma (M+H)].

40 ▪ 7-[(2-clorofenil)metil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 156)

45 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 54 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 156. HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$ : 559,235; encontrado 560,2429 [forma (M+H)].

▪ 7-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 157)

50 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 57 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 157. HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}FN_5O_4$ : 559,2595; encontrado 560,2638 [forma (M+H)].

▪ 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 158)

55 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 58 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 158. HRMS calculada para  $C_{31}H_{33}F_2N_5O_3$ : 561,2551; encontrado 562,2636 [forma (M+H)].

60 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-naftil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 159)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 60 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 159. HRMS calculada para  $C_{34}H_{35}N_5O_3$ : 561,274; encontrado 562,2831 [forma (M+H)].

65 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-naftil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 160)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 59 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 160. HRMS calculada para  $C_{34}H_{35}N_5O_3$ : 561,274; encontrado 562,2827 [forma (M+H)].

- 5 ▪ 7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 161)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 61 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 161. HRMS calculada para  $C_{30}H_{31}N_5O_3FCl$ : 563,21; encontrado 564,2181 [forma (M+H)].

- 10 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 162)

El EJEMPLO 62 (1,6 g, 2,4 mmol) se disolvió en 30 ml de DCM, a continuación se añadieron TFA (3 ml) y ácido fórmico (550  $\mu$ l, 7,2 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 días, a continuación se añadió carbonato potásico (15 g, 108 mmol). La solución se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar el EJEMPLO 162. HRMS calculada para  $C_{30}H_{43}N_5O_4Si$ : 565,3084; encontrado 566,3138 [forma (M+H)].

- 15 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-isobutil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 163)

Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 101 y 1-bromo-2-metil-propano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 163. HRMS calculada para  $C_{34}H_{41}N_5O_3$ : 567,3209; encontrado 568,328 [forma (M+H)].

- 25 ▪ 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 164)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 63 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 164. HRMS calculada para  $C_{32}H_{35}N_5O_5$ : 569,2638; encontrado 570,2709 [forma (M+H)].

- 30 ▪ 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 165)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 64 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 165. HRMS calculada para  $C_{31}H_{34}N_6O_5$ : 570,2591; encontrado 571,2663 [forma (M+H)].

- 35 ▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 166)

Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 130 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 166. HRMS calculada para  $C_{32}H_{34}FN_5O_4$ : 571,2595; encontrado 572,2679 [forma (M+H)].

- 40 ▪ 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 167)

- 45 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 66 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 167. HRMS calculada para  $C_{32}H_{37}N_5O_5$ : 571,2795; encontrado 572,2881 [forma (M+H)].

- 50 ▪ 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 168)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 65 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 168. HRMS calculada para  $C_{32}H_{37}N_5O_5$ : 571,2795; encontrado 572,2892 [forma (M+H)].

- 55 ▪ 5-[[1-[(3*R*,4*R*)-1,1-dimetil-3-fenil-piperidin-1-il-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 169)

Usando el Procedimiento general 7 partiendo del EJEMPLO 135 y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 169. HRMS calculada para  $C_{32}H_{39}N_6O_4$ : 571,3027; encontrado 571,3038 [forma (M+)].

- 60 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-yodo-7-metil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 170)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 67 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 170. HRMS calculada para  $C_{25}H_{30}N_5O_3$ : 575,1393; encontrado 576,1455 [forma (M+H)].

- 65

- 7-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 171)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 68 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 171. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 575,2299; encontrado 576,2382 [forma (M+H)].

- 7-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 172)

10 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 69 como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 172. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 575,2299; encontrado 576,2382 [forma (M+H)].

- 7-(3,5-diclorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 173)

15 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 71 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 173. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: 579,1804; encontrado 580,1891 [forma (M+H)].

- 7-(3,4-diclorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 174)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 70 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 174. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 579,1804; encontrado 580,187 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 175)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 72 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 175. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>: 579,2457; encontrado 580,2529 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 176)

35 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 73 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 176. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 579,2457; encontrado 580,2509 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropanoil)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 177)

40 Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 101 y ácido 2-metilpropanoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 177. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>39</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 581,3002; encontrado 582,3072 [forma (M+H)].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 178)

45 Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 135 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 178. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 583,2795; encontrado 584,2868 [forma (M+H)].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 179)

Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 136 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 179. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 583,2795; encontrado 584,2863 [forma (M+H)].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(3-clorofenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 180)

Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 142 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 180. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 587,2299; encontrado 588,238 [forma (M+H)].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-clorofenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 181)

65 Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 143 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 181. HRMS calculada para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 587,2299; encontrado 588,2366 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 182)

5 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 76 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 182. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 595,2407; encontrado 596,2494 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 183)

10 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 75 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 183. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 595,2407; encontrado 596,2491 [forma (M+H)].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 184)

15 Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 101 y ácido 2,2-dimetilpropanoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 184. HRMS calculada para C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 595,3159; encontrado 596,3221 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-morfolinofenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 185)

20 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 77 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 185. HRMS calculada para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 596,3111; encontrado 597,3187 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 186)

25 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 78 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 186. HRMS calculada para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 601,29; encontrado 602,296 [forma (M+H)].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 187)

35 Usando el Procedimiento general 8 partiendo del EJEMPLO 101 y ácido 3,3-dimetilbutanoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 187. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 609,3315; encontrado 610,3384 [forma (M+H)].

- 7-(4-benciloxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 188)

40 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 79 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 188. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 617,3002; encontrado 618,3083 [forma (M+H)].

- 7-(3-benciloxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 189)

45 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 80 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 189. HRMS calculada para C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 617,3002; encontrado 618,3051 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 190)

50 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 81 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 190. HRMS calculada para C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 623,3584; encontrado 624,3656 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 191)

55 Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 127 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 191. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 528,2195; encontrado 529,2265 [forma (M+H)].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-yodo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 192)

60 El EJEMPLO 74 (647 mg, 0,82 mmol) se disolvió en 13 ml de DCM, a continuación se añadieron TFA (188 µl, 2,46 mmol, 3 eq.) y ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmol, 11,5 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 214 horas, a continuación se añadió carbonato potásico (1,99 g, 14,3 mmol). La solución se extrajo con DCM (2x70 ml) y la fase

65

orgánica (MgSO<sub>4</sub>) se secó y se evaporó para dar el EJEMPLO 192. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si: 691,2051; encontrado 692,2155 [forma (M+H)].

- 5 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxopirido[3,2-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 193)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 193. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub> N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 547,2795; encontrado 548,2870 [forma (M+H)].

- 10 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 194)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 193 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 194 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub> N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 447,227; encontrado 448,2365 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 15 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-[(6-cloro-4-oxo-pirido[3,2-*d*]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 195)

20 Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 195. HRMS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 581,2405; encontrado 604,2239 [forma (M+Na)].

- 25 ▪ 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 196)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 195 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 196 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 481,1881; encontrado 482,1949 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 30 ▪ *tert*-butil (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(6-metoxi-4-oxo-pirido[3,2-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato (EJEMPLO 197)

Usando el Procedimiento general 5 partiendo de 6-metoxi-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 197. HRMS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>39</sub> N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 577,29; encontrado 578,2976 [forma (M+H)].

- 35 ▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metoxi-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 198)

Usando el Procedimiento general 6 partiendo del EJEMPLO 197 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 198 como sal HCl. HRMS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub> N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 477,2376; encontrado 478,2458 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

40

## ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Ejemplo a: evaluación de la inhibición de usp7 mediante lecturas de intensidad de la fluorescencia (flint)

- 45 La actividad de USP7 se midió usando ubiquitina marcada en c-terminal con rodamina-110 como sustrato (*Viva Biosciences*). La incubación con USP7 da como resultado la liberación de rodamina-110 que conduce a un aumento de la fluorescencia que se puede usar en la medición continuada de la actividad de USP7.

50 Las reacciones de USP7 se realizaron en un volumen de 50 µl, en placas negras sólidas de bajo nivel de unión de 384 pocillos (Coming n.º 3575). El tampón de reacción consistió en bicina 100 mM pH 8,0, TritonX100 al 0,01 %, TCEP 1 mM, y DMSO al 10 %.

55 His-His-USP7 0,25 nM (aa208-560, [C315A]) se incubó con compuesto (concentración final DMSO 10%) durante 60 minutos a 30 °C. La reacción se inició a continuación mediante la adición de sustrato de ubiquitina-rodamina-110 500 nM y la placa se leyó cada 3 minutos durante 21 minutos para medir la liberación de rodamina-110. Las lecturas de intensidad de fluorescencia (FLINT) se midieron usando un lector de placa de Biomek Neo (Ex.485 nm, Em.535 nm).

60 La inhibición de dosis crecientes del compuesto se expresó como un porcentaje de la reducción de la constante cinética en comparación con las constantes cinéticas establecidas entre 'DMSO solo' y controles de 'inhibición total' (sin USP7). Se determinaron las concentraciones inhibitorias que dieron una reducción del 50 % en la constante cinética (CI<sub>50</sub>), a partir de curvas de dosis-respuesta de 11 puntos, en XL-Fit usando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo de dosis-respuesta sigmoidal).

65 Los resultados presentados en la Tabla 1 siguiente muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína USP7 y el péptido fluorescente descrito anteriormente.

Ejemplo b: citotoxicidad *in vitro*

5 Los estudios de citotoxicidad se realizaron en la línea celular de tumor de mieloma múltiple MM1S. Las células se distribuyen en microplacas y se exponen a los compuestos de ensayo durante 96 horas. A continuación, se cuantificó la viabilidad celular en un ensayo colorimétrico, el ensayo de tetrazolio en microcultivo (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresaron en CI<sub>50</sub> (la concentración del compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50 %) y se presentan en la Tabla 1 siguiente.

10 Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

Tabla 1: CI<sub>50</sub> de la inhibición de USP7 y de citotoxicidad para las células MM1S

EJEMPLO	CI <sub>50</sub> (M) USP7 FLINT	CI <sub>50</sub> (M) MTT MM1 S	EJEMPLO	CI <sub>50</sub> (M) USP7 FLINT	CI <sub>50</sub> (M) MTT MM1 S
2	1.28E-07	ND	147	4.06E-07	ND
15	2.74E-07	ND	151	5.24E-08	ND
40	4.99E-08	3.15E-08	152	6.48E-08	ND
44	6.15E-08	ND	153	4.86E-08	7.47E-08
57	7.02E-08	ND	157	3.93E-08	ND
64	6.87E-08	ND	163	1.08E-07	ND
101	3.16E-08	2.72E-07	165	1.96E-08	3.00E-07
103	5.29E-08	ND	166	1.02E-07	ND
104	3.94E-07	ND	169	8.60E-07	ND
117	1.20E-06	ND	177	1.03E-07	ND
121	1.40E-07	ND	178	9.61E-08	ND
130	3.77E-08	ND	179	8.84E-08	ND
135	2.87E-08	1.35E-07	180	8.90E-08	ND
136	4.86E-08	ND	181	7.42E-08	ND
141	7.48E-08	ND	184	8.30E-08	ND
142	5.67E-08	ND	187	8.85E-08	ND
143	4.12E-08	ND			

ND: no determinado

15 Ejemplo c: actividad antitumoral *in vivo*

La actividad antitumoral de los compuestos de la invención se evaluó en un modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple y/o células de leucemia linfoblástica aguda.

20 Las células tumorales humanas se injertaron subcutáneamente en ratones inmunodeprimidos. Cuando el volumen del tumor (VT) alcanza aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se tratan *per os* con los diferentes compuestos una vez al día durante 5 días/2 días sin tratamiento durante 3 semanas. La masa del tumor se midió dos veces a la semana desde el inicio del tratamiento.

25 Los compuestos de la invención muestran actividades antitumorales representadas por la ICT (inhibición del crecimiento tumoral) al final del período de tratamiento. La ICT se define del siguiente modo:

$$ICT = \left( 1 - \frac{\text{Mediana (VTD a Dx en el grupo tratado)}}{\text{Mediana (VTD a Dx en el grupo control)}} \right) \times 100,$$

30 con:

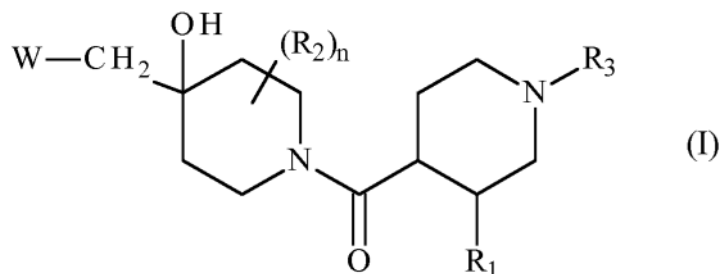
VTD (volumen tumoral delta) a Dx = (VT a Dx) - (VT en la aleatorización de cada animal).

Ejemplo d: composición farmacéutica: comprimidos

	1000 comprimidos que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 198	5 g
5	Almidón de trigo	20 g
	Almidón de maíz	20 g
	Lactosa	30 g
	Estearato de magnesio	2 g
	Sílice	1 g
10	Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I):

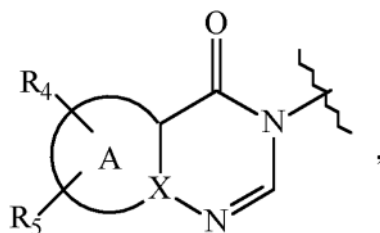


5

en el que:

- ◆ R<sub>1</sub> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- ◆ R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- ◆ R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -C(O)-R<sub>8</sub>, un grupo -C(O)-OR<sub>8</sub>,
- ◆ n es un número entero igual a 0, 1 o 2,
- ◆ W representa el grupo

15



en el que:

- A representa un anillo heteroarilo,
- X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un grupo -Y<sub>1</sub>-OR<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y<sub>1</sub>-Cy<sub>1</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-OR<sub>7</sub> o un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>-C(O)-R<sub>7</sub>,
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo ciano, o un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -Y<sub>2</sub>-Si[alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>3</sub>,
- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -Y<sub>2</sub>-Cy<sub>2</sub>,
- Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> independientemente entre sí representan un enlace o un grupo alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificado,
- ◆ R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ◆ Cy<sub>1</sub> y Cy<sub>2</sub> independientemente entre sí, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo,

35

entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, o indanilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico condensado compuesto de 5 a 10 elementos de anillo, que tiene al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico condensado no aromático que contiene de 3 a 7 elementos de anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico condensado no aromático que contiene de 3 a 10 elementos de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

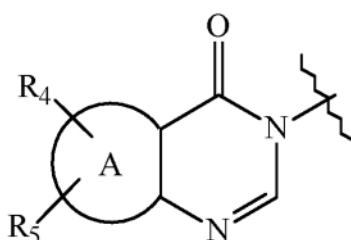
45

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos que estén sustituidos por 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino(C<sub>2</sub>-



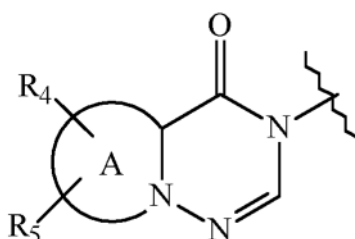
C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-S(O)<sub>m</sub>-R', oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-OR'',  
 5 lineal o ramificado o un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo  
 alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropirano, o los sustituyentes del par (R', R'') forman junto con el átomo de nitrógeno que los porta un anillo no aromático  
 10 compuesto de 5 a 7 elementos de anillo, que pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido por 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,  
 y entendiéndose que m es un número entero igual a 0, 1 y 2,  
 sus enantiómeros, diaestereoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente  
 15 aceptable.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que W representa el grupo



20 en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A son como se define en la reivindicación 1.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que W representa el grupo



25 en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A son como se define en la reivindicación 1.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo.

30 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, un grupo -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, un grupo -C(O)-CH<sub>3</sub>, un grupo -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, un grupo -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o un grupo -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

35 7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un grupo -Y<sub>1</sub>-OR<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-Cy<sub>1</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, o un grupo -Cy<sub>1</sub>-OR<sub>7</sub>.

40 8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de yodo, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo -CH<sub>2</sub>-OH.

45 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo -CH<sub>2</sub>-Cy<sub>2</sub>.

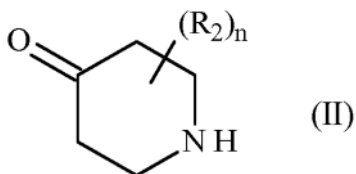
## 11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que son:

- 5 - *terc-butil* (3S,4S)-4-((4-hidroxi-4-((4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)metil)piperidin-1-il)carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- *terc-butil* (3*R*,4*R*)-4-[[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(piridin-2-il)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- 10 - *terc-butil* (3*R*,4*R*)-4-[[4-hidroxi-4-[[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato
- *terc-butil* (3*R*,4*R*)-4-[[4-hidroxi-4-[[1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- *terc-butil* (3*R*,4*R*)-4-[[4-[[7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi]piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- 15 - *terc-butil* (3*R*,4*R*)-4-[[4-[[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil]-4-hidroxi]piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato;
- 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 20 - 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 25 - 7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 30 - 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 35 - 7-(4-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 40 - 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 45 - 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-(2-metilpropil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil] piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 50 - 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-(4-fluorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- (3*R*,4*R*)-4-[[4-hidroxi-4-[[1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil]piperidin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-3-fenilpiperidinio;
- 55 - 3-[[4-hidroxi-1-[[3*R*,4*R*]-1-(2-metilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil] piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 60 - 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-(3-clorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 65 - 3-[[1-[[3*R*,4*R*]-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]-4-hidroxi]piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-

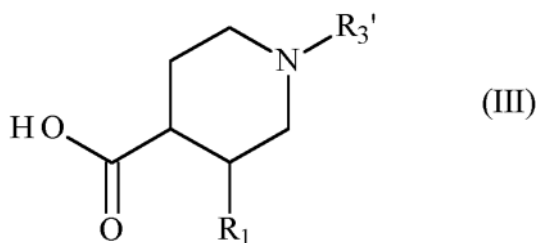
dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona.

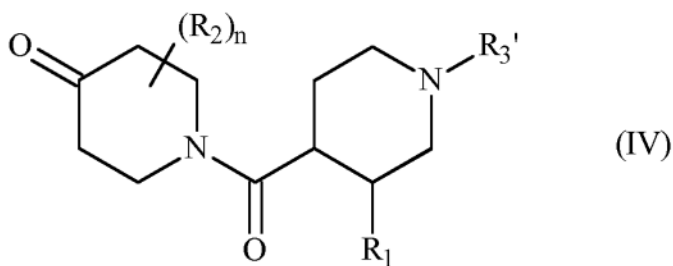
- 5 12. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que se usa como material de partida del compuesto de fórmula (II):



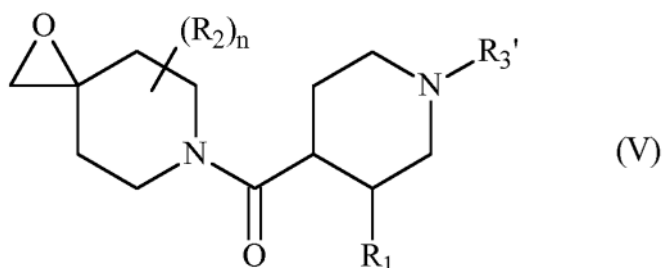
- 10 en la que  $R_2$  y  $n$  son como se define para la fórmula (I), que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



- 15 en la que  $R_1$  es como se define para la fórmula (I), y  $R_3'$  representa un grupo  $-C(O)-OR_8$  en el que  $R_8$  es como se define para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (IV):



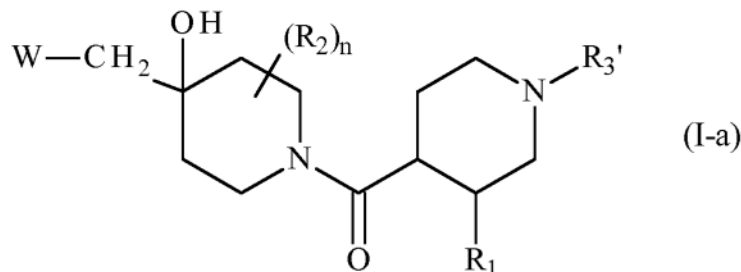
- 20 en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que se convierte además en un compuesto epóxido de fórmula (V):



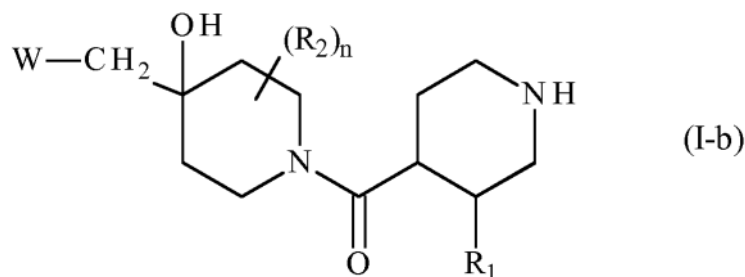
- 25 en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (V) que se somete además a acoplamiento con el compuesto de fórmula (VI):



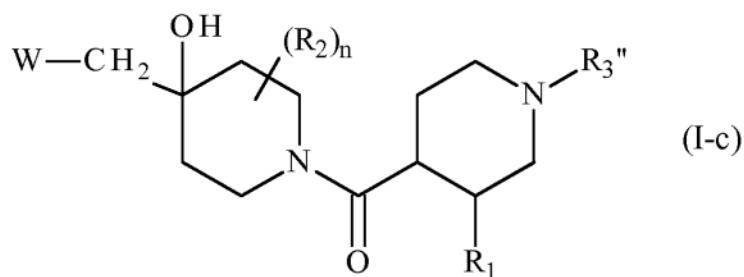
en la que W es como se define para la fórmula (I),  
para producir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



5 en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>' y W son como se han definido anteriormente,  
compuesto de fórmula (I/a) que después, si así se requiere, se puede someter a una reacción que elimina el grupo  
R<sub>3</sub>',  
10 para producir el compuesto de fórmula (I-b), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



15 en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n y W son como se han definido anteriormente,  
compuesto de fórmula (I/b) que después, si así se requiere, se puede someter a una reacción de acoplamiento con un  
compuesto de fórmula R<sub>3</sub>'-Cl en la que R<sub>3</sub>' representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -C(O)-R<sub>8</sub> en el que R<sub>8</sub> es como se define para la fórmula (I),  
para producir el compuesto de fórmula (I-c), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



20 en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>'', n y W son como se han definido anteriormente,  
que con compuestos de fórmulas (I/a) a (I/c), que constituyen la totalidad de los compuestos de fórmula (I), que  
después pueden purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierten, si se desea,  
25 en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separan opcionalmente en sus  
isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,  
entendiéndose que, en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente,  
algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis pueden  
30 protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable junto con  
uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 14. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso como agentes proapoptóticos y/o  
antiproliferativos.

15. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.
- 5 16. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfóide crónica, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.
- 10 17. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de medicamentos para su uso como agentes proapoptóticos y/o antiproliferativos.
18. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.
- 15 19. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfóide crónica, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.
- 20 20. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfóide crónica, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.
- 25 21. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfóide crónica, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón microcítico.
- 30 22. Combinación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con agentes anticancerosos seleccionados entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteosoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de las interacciones proteína-proteína, inmunomoduladores, inhibidores de la ligasa E3, terapia de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico y anticuerpos.
- 35 23. Composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 22 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 24. Combinación de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 45 25. Uso de una combinación de acuerdo con la reivindicación 22 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres.
26. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.