(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 778 700**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
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/EP2017/064062**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017** **WO17212010**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2017** **E 17728567 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3468971**

(54) Título: **Nuevos derivados de piperidinilo sustituidos con (hetero)arilo, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

(30) Prioridad:

10.06.2016 FR 1655387
28.12.2016 FR 1663463

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.08.2020

(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, MAÏA;
DEMARLES, DIDIER y
IVANSCHITZ, LISA

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Nuria

ES 2 778 700 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 sustituidos con (hetero)arilo, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidinilo sustituidos con (hetero)arilo, a un proceso para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

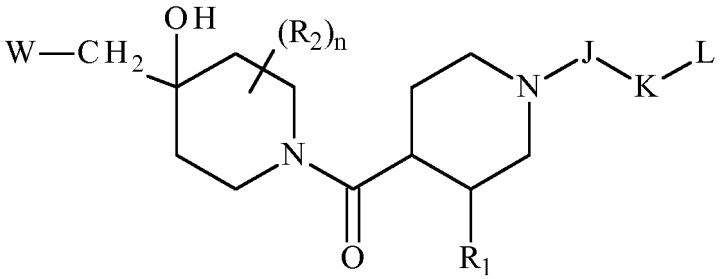
Los compuestos de la presente invención son nuevos y tienen características farmacológicas muy valiosas en el campo de la apoptosis y la oncología.

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 desubiquinación (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 ubiquitinadas y, así, se observa cierta redundancia de la regulación de los sustratos desubiquitinasa.
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. 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 desubiquitinasas. 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; Colleran 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).

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 trastornos inmunológicos. Existe, por lo tanto, una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de la proteína USP7.

Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen actividades proapoptóticas y/o antiproliferativas que permiten utilizarlos en patologías que implican un defecto de la apoptosis, tales como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

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

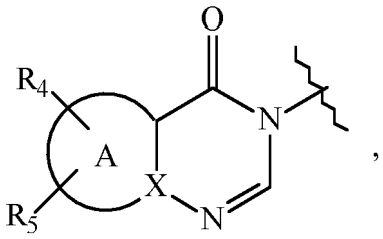


(I)

en la que:

- R_1 representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- n es un número entero igual a 0, 1 o 2,
- J representa un grupo -C(O)-, un grupo -CH(R_3)- o un grupo -SO_2-,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
- K representa un enlace o un grupo -Cy_1-,
- L representa un grupo -Cy_2 o un grupo -CH_2-Cy_2,

♦ W representa el grupo



en el que:

- A representa un anillo heteroarilo,
- X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo -Y_1-NR_6R_7, un grupo -Y_1-OR_6, un grupo haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y_1-Cy_3, un grupo -Cy_3-R_7, un grupo -Cy_3-OR_7 o un grupo -Y_1-NR_6-C(O)-R_7,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -Y_2-Cy_4,
- Y_1 e Y_2, independientemente entre sí, representan un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_4) lineal o ramificado,

♦ Cy_1 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, que está unido al grupo J y al grupo L,

♦ Cy_2, Cy_3 y Cy_4, independientemente unos de otros, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

entendiéndose que:

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

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo definidos de este modo que estén sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", -Y_1-S(O)$_m$-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_1-NR'-C(O)-R", -Y_1-NR'-C(O)-OR", halógeno, ciclopropilo y piridinilo, que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
entendiéndose que R' y R", independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropiranilo, 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 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
y entendiéndose que m es un número entero igual a 0, 1 o 2,
sus enantiómeros, diaestereoisómeros y sales de adición de los mismos con un ácido o 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.

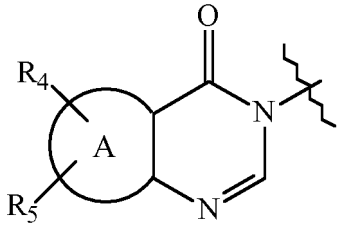
Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, *terc*-butilamina, etc.

Entre los grupos heteroarilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo (también conocido como piridilo), pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinonilo, indolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, dihidrociclopentatienilo, benzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, benzofuranilo, imidazopiridinilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrotienodioxinilo, quinazolinonilo, pirrolopiridazinilo, dihidropirrolizinilo, tetrahidroindolizinilo, etc.

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

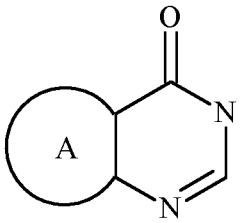
Entre los grupos heterocicloalquilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, etc.

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

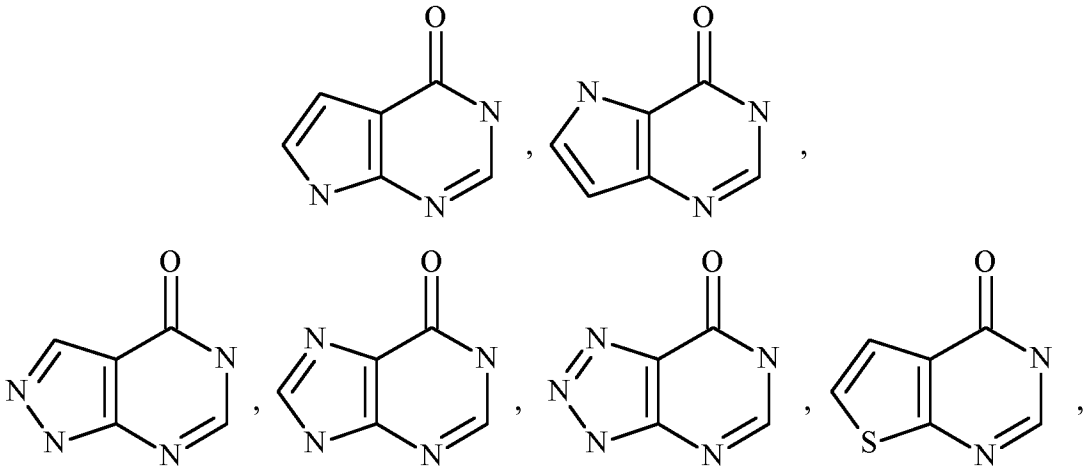


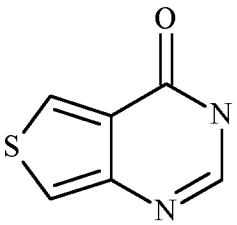
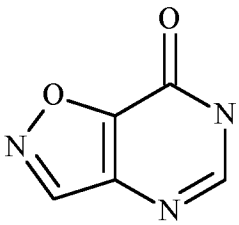
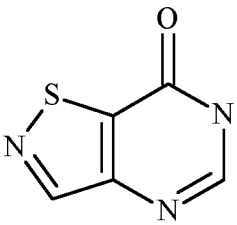
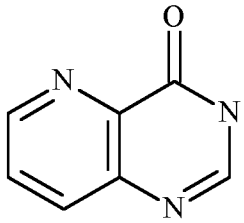
en el que R_4, R_5 y A son como se definen para la fórmula (I).

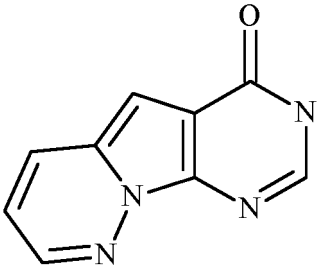
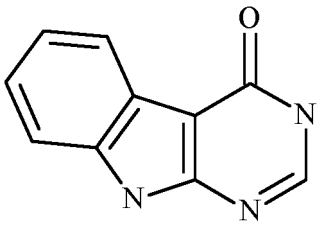
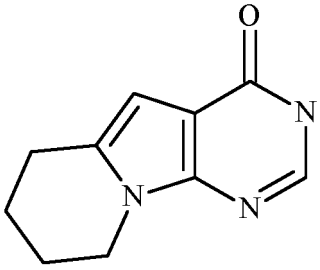
Más especialmente,



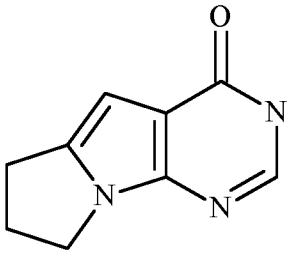
representa



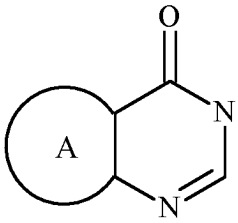

,

,

,

,


,

,

,

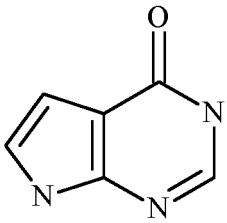
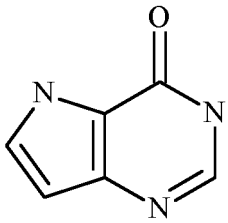
o

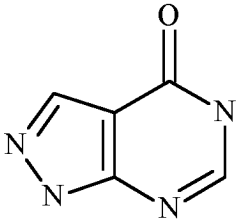
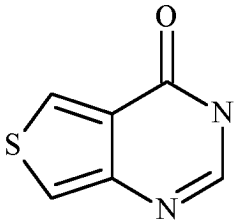
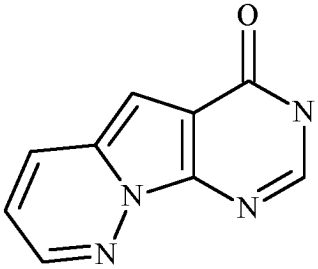

.

Más particularmente,

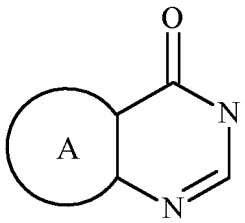


representa

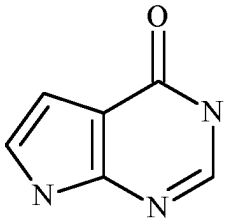

,

,


,

o

.

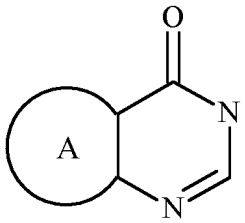
Ventajosamente,



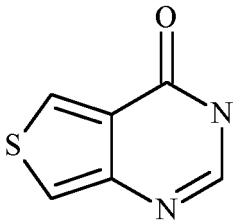
representa



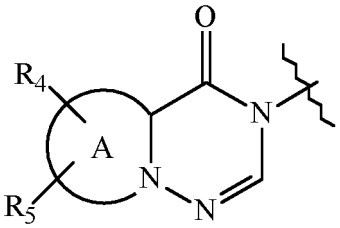
Preferentemente,



representa

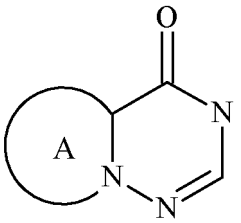


En otra realización de la invención, W representa ventajosamente el grupo

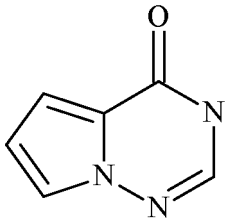


en el que R_4, R_5 y A son como se definen para la fórmula (I).

Más especialmente,

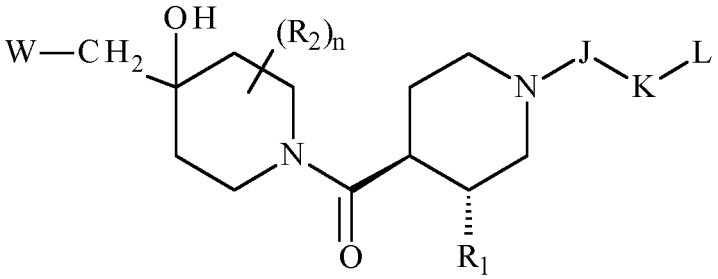


representa

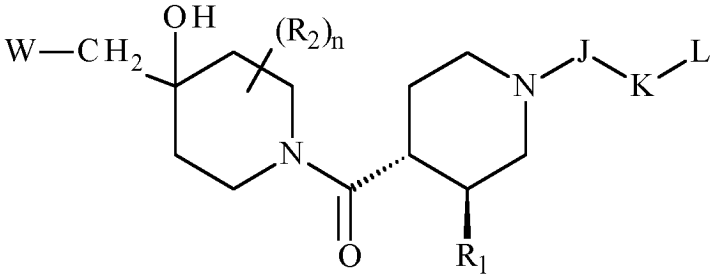


R_1 representa ventajosamente un grupo fenilo o un grupo tienilo. Más preferentemente, R_1 representa un grupo fenilo.

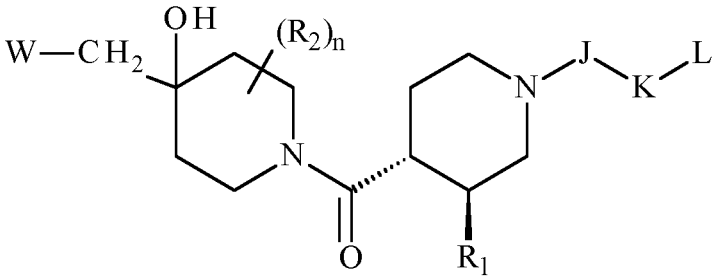
Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) muestran una configuración *trans* como se muestra a continuación:



o



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



Preferentemente, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. Más preferentemente, R_2 representa un átomo de hidrógeno. Ventajosamente, el grupo $-(R_2)_n$ representa un grupo gem-difluoro.

En alguna realización preferida de la invención, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Más preferentemente, R_3 representa un átomo de hidrógeno.

En los compuestos preferidos de la invención, J representa un grupo -C(O)- o un grupo $-CH_2-$. Preferentemente, J representa un grupo -C(O)-. Ventajosamente, J representa un grupo $-CH_2-$.

K representa preferentemente un enlace o un grupo $-Cy_1$ seleccionado entre un grupo fenilo, un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo dihidrotienodioxinilo, un

grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo pirrolidinilo. Más preferentemente, K representa preferentemente un enlace o un grupo $-Cy_1$ seleccionado entre un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo piridinilo.

Ventajosamente, L representa un grupo $-Cy_2$. Más preferentemente, Cy_2 representa un grupo fenilo, un grupo indanilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridinonilo, un grupo indolilo, un grupo dihidroindolilo, un grupo dihidroisoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo dihidrociclopentatienilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo imidazopiridinilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo quinolinilo, un grupo tetrahidroquinolinilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo dihidroquinoxalinilo, un grupo quinazolinonilo o un grupo pirrolidinilo. Incluso más preferentemente, Cy_2 representa un grupo fenilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo o un grupo imidazopiridinilo. Preferentemente, Cy_2 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo que están sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, $-Y_1$-OR', $-Y_1$-NR'R", N-óxido, ciano, -C(O)-OR', -C(O)- NR'R", halógeno, en los que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo tetrahidropiranilo, 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 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

En alguna realización preferida de la invención, K representa un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo piridinilo, y L representa un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo o un grupo imidazopiridinilo, cada grupo arilo mencionado puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, $-Y_1$-OR', $-Y_1$-NR'R", N-óxido, ciano, -C(O)- NR'R", halógeno, en los que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo tetrahidropiranilo, 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 miembros de anillo, que puede contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno. Más preferentemente, K representa un grupo tiazolilo y L representa un grupo piridinilo.

Otros compuestos de la invención a los que se da preferencia son aquellos en los que K representa un enlace y L representa un grupo fenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirimidinilo, cada uno de dichos grupos puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, $-Y_1$-OR', $-Y_1$-NR'R", ciano, -C(O)-OR', halógeno, entendiéndose que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

En una realización preferida, el grupo -J-K-L unido al anillo de piperidinilo se define de modo que J representa un grupo -C(O)-, K representa un grupo $-Cy_1$- y L representa un grupo $-Cy_2$. En otra realización preferida, el grupo -J-K-L se define de modo que J representa un grupo $-CH_2$-, K representa un enlace y L representa un grupo $-Cy_2$.

En otra realización preferida, el grupo -J-K-L se define de modo que J representa un grupo -C(O)-, K representa un enlace y L representa un grupo $-Cy_2$.

En otra realización preferida, el grupo -J-K-L se define de modo que J representa un grupo $-CH_2$-, K representa un grupo $-Cy_1$ y L representa un grupo $-Cy_2$.

En los compuestos preferidos de la invención, R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo $-Y_1$-Cy_3. Preferentemente, R_4 representa un átomo de bromo, un grupo metilo o un grupo $-Cy_3$.

Ventajosamente, Cy_3 representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridinonilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo piperidinilo.

Cy_3 representa preferentemente un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo

heteroarilo que están sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", ciano, halógeno, en los que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 miembros de anillo que puede contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno.

Ventajosamente, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Más preferentemente, R_5 representa un átomo de hidrógeno.

En los compuestos preferidos de la invención, R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R_7 representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo -CH_2-Cy_4. Preferentemente, Cy_4 representa un grupo fenilo o un grupo dihidroindolilo.

Son compuestos preferidos de la invención:

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(naftalen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(furan-3-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1H-pirrol-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-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-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-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;
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-6,8-dimetilpirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-b]piridazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[4-metil-2-(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 4-{3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-bromo-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-

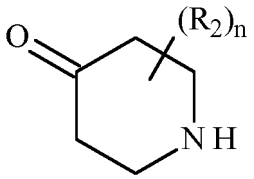
il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*]pirimidin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*] pirimidin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[2-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-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-{[2-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-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-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}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-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6'-metil-3,3'-bipiridin-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo [2,3 -*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(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-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)- 1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-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-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)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;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-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*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridin-3-carboxilato de metilo;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil} -3-fenilpiperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo [2,3 -*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-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-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)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;
- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-

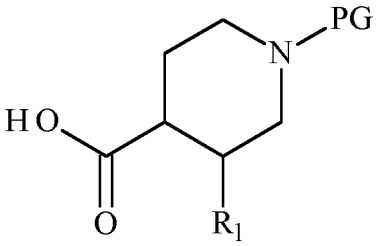
piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]tieno [3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona.

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):



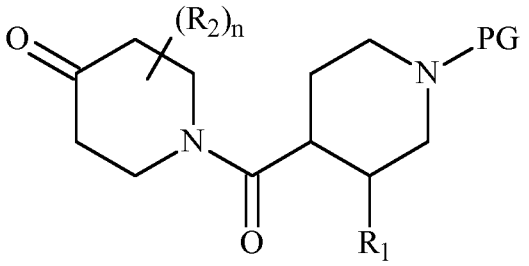
(II)

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



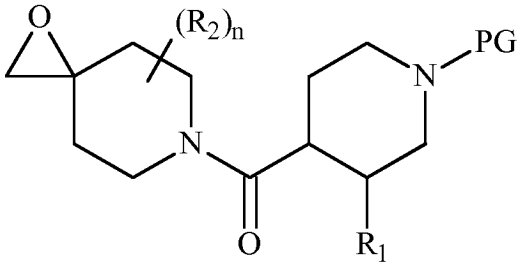
(III)

en la que R_1 es como se define para la fórmula (I), y PG representa un grupo protector de la función amina, para producir el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que R_1, R_2, n y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento, compuesto de fórmula (IV) que se convierte además en un compuesto epóxido de fórmula (V):

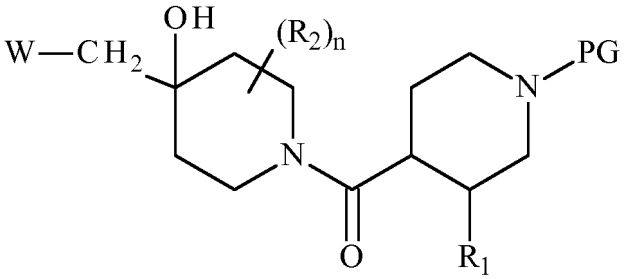


(V)

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

(VI)

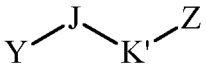
en la que W es como se define para la fórmula (I), para producir el compuesto de fórmula (VII):



(VII)

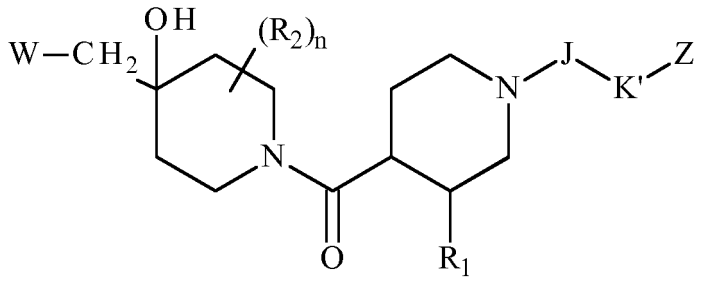
en la que R_1, R_2, n, W y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento, compuesto de fórmula (VII) que, después de una reacción que retira el grupo protector PG, se somete adicionalmente a:

- <u>tanto</u> acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



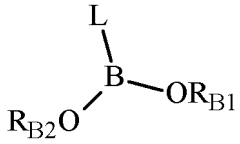
(VIII)

en la que J es como se define en la fórmula (I), K' representa un grupo $-Cy_1-$, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno, para producir el compuesto de fórmula (IX):



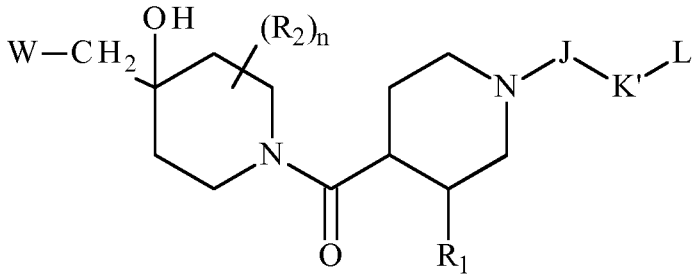
(IX)

en la que R_1, R_2, J, K', n, W y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento, compuesto de fórmula (IX) que se somete además a acoplamiento con un compuesto de fórmula (X):



(X)

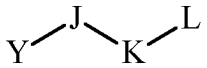
en la que L es como se define para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} se unen entre sí mediante un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado, para producir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



(I-a)

en la que R_1, R_2, J, K', L, n y W son como se han definido anteriormente,

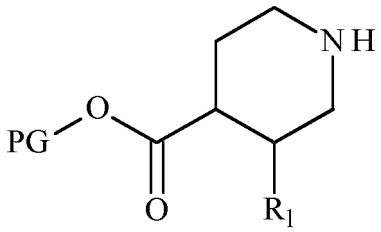
▪ o acoplamiento con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en la que J, K y L son como se definen en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, para producir el compuesto de fórmula (I),
el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (I-a), que es un caso particular del compuesto de fórmula (I), que después pueden purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa 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 intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

En otra realización de la invención, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) usando un proceso alternativo, proceso que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (XII):

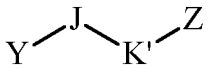


(XII)

en la que R_1 es como se define para la fórmula (I), y PG representa un grupo protector de la función de ácido

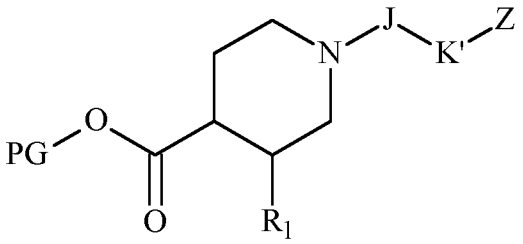
carboxílico, que se someta a:

▪ tanto acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



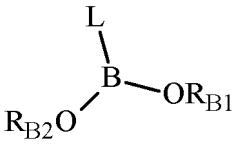
(VIII)

en la que J es como se define en la fórmula (I), K' representa un grupo -Cy_1-, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno,
para producir el compuesto de fórmula (XIII):



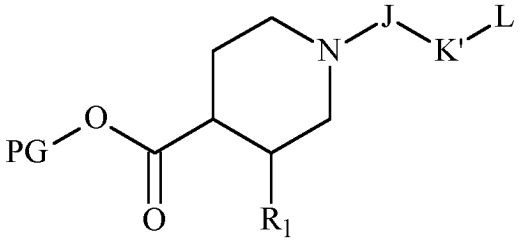
(XIII)

en la que R_1, J, K', Z y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (XIII) que se somete además a acoplamiento con un compuesto de fórmula (X):



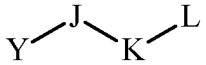
(X)

en la que L es como se define para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} se unen entre sí mediante un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,
para producir el compuesto de fórmula (XIV):



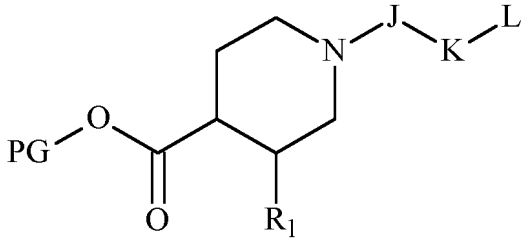
(XIV)

en la que R_1, J, K', L y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
▪ o acoplamiento con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

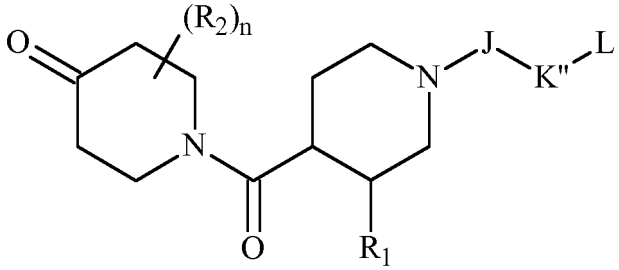
en la que J, K y L son como se definen en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno,
para producir el compuesto de fórmula (XV),



(XV)

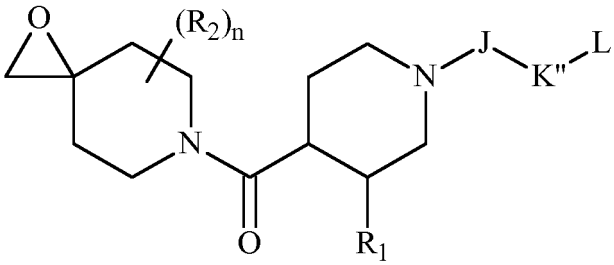
en la que R_1, J, K, L y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,

compuestos de fórmula (XIV) y (XV) que, después de una reacción que retira el grupo protector PG, se someten adicionalmente a acoplamiento con un compuesto de fórmula (II),
para producir el compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

en la que R_1, R_2, J, L y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, y K" es K' o K como se ha definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (XVI) que se convierte además en un compuesto de epóxido de fórmula (XVII):



(XVII)

en la que R_1, R_2, J, K", L y n son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (XVII) que se somete además a acoplamiento con compuesto de fórmula (VI):

(VI)

en la que W es como se define para la fórmula (I),
para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa 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 intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), (VIII), (X), (XI) y (XII) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por el experto en la materia usando reacciones químicas convencionales descritas en la literatura.

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 linfoide 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 resistentes a la quimioterapia, a la terapia dirigida o a la radioterapia.

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 transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, en especial, 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 algínico 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.

Además, 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 proteasoma, inhibidores de cinasa, 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 ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice preempaquetados (RediSep® R_f 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^{-1} con detección de matriz de diodos (210 - 400 nm) usando una solución acuosa 5 mM de NH_4HCO_3 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 modo de ionización por electronebulización 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 suministraron como una solución 1 mM en MeCN, o en THF/H_2O (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^{-1} 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^{-1} usando 0,02 % v/v de ácido fórmico acuoso (Disolvente A) y 0,02 % v/v de ácido fórmico 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 ^1H en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d_6 o $CDCl_3$ como disolvente. Los datos de RMN de ^1H están en forma de valores delta, dados en partes por millón (ppm), usando el pico residual de disolvente (2,50 ppm para DMSO-d_6 y 7,26 ppm para $CDCl_3$) como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), sept (sextuplete), m (multiplete), sa (singlete ancho), da (doblete ancho), ta (triplete ancho), ca (cruadruplete ancho), ma (multiplete ancho), sma (singlete muy ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), dc (doblete de cuadrupletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dm (doblete de multipletes), tm (triplete de multipletes), cm (cuadruplete 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.

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Nombre
abs.	absoluto
ac.	acuoso
Ar	argón
AtaPhos*$PdCl_2$	bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II)
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
cc.	concentrado
DCM	diclorometano
DEE	éter dietílico
DIPO	óxido de diisopropilo
disp.	dispersión
DMEDA	*N,N'*-dimetiletilendiamina
DMF	dimetilformamida
EDC.HCl	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EEO	etanoato de etilo
equiv.	equivalentes
CL	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	ácido meta-cloro-perbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MSM	metilsulfinilmetano
MTBE	*terc*-butil metiléter
NMP	N-metilpirrolidona
PDO	p-dioxano
t.a.	temperatura ambiente
sat.	saturado
SEM	trimetilsililetoximetilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMP.MgCl.LiCl	complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-magnesio-cloruro de litio (1:1)

Procedimiento general 1

Etapa 1:

A una solución agitada de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (Preparación R1a; 1,84 g, 12 mmol, 1 equiv.) en DMF abs. (15 ml) se añadió hidruro sódico (720 mg, disp. al 60 % en aceite mineral, 18 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó durante 10 minutos a t.a. en una atmósfera de Ar. Se añadió un agente de alquilación (13,18 mmol) a la mezcla de reacción 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). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron.

Etapa 2:

Una parte del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1,36 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (571 mg, 13,62 mmol, 10 equiv.) 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 ac. 1 N de HCl y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Procedimiento general 2

Etapa 1:

La Preparación R1a (460 mg, 3 mmol, 1 equiv.), ácido heteroaril/aril-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.

Tratamiento 1:

La mezcla se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano-EEO, gradiente).

Tratamiento 2:

La mezcla se filtró y el filtrado resultante se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Etapa 2:

El compuesto obtenido resultante en la Etapa 1 anterior (1,36 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (571 mg, 13,62 mmol, 10 equiv.) 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 ac. 1 N de HCl, el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Procedimiento general 3

Etapa 1:

La Preparación R1b (746 mg, 5 mmol, 1 equiv.), yoduro de heteroarilo/arilo (10 mmol), CuI (286 mg, 1,5 mmol, 0,3 equiv.), *R,R*-diaminociclohexano (171 mg, 1,5 mmol, 0,3 equiv.), K_3PO_4 anhidro (4,24 g, 20 mmol, 4 equiv.) se agitaron en diglima (15 ml) durante 6-16 horas a 120 °C en una atmósfera de N_2.

Tratamiento 1:

Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) (o. NH_3 ac. al 25 %) y se enfrió a t.a. La mezcla se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml), una solución ac. de NH_3 (40 ml, 25 %), agua (3 x 50 ml), heptano (50 después 30 ml) y secó al vacío.

Tratamiento 2:

La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano:EEO, gradiente).

Etapa 2:

La 4-metoxi-7-heteroaril/aril-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina correspondiente obtenida en la Etapa 1 anterior (61,3 mmol, 1 equiv.), solución acuosa cc. de HCl (10 ml, ~12,2 M, 122,5 mmol, 2 equiv.) y PDO (70 ml) se agitó a 100 °C durante 0,5-2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente. La suspensión formada se filtró y el sólido en el filtro se lavó con agua y se secó.

Procedimiento general 4

Etapa 1:

La Preparación R1a (154 mg, 1 mmol, 1 equiv.), diazodicarboxilato de di-*terc*-butilo (690 mg, 3 mmol, 3 equiv.), trifenilfosfina (786 mg, 3 mmol, 3 equiv.) y el alcohol correspondiente (3 mmol, 3 equiv.) se agitaron en tolueno abs. (10 ml) en una 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_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Etapa 2:

Una parte de la 4-cloro-7-aril/alquil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina obtenida en la Etapa 1 anterior (1,36 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (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 ac. 1 N de HCl, el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Procedimiento general 5

Etapa 1:

Se agitaron derivado de pirimidin-4-ona (1 mmol), la Preparación R1f de compuesto de epóxido (1 mmol) y K_2CO_3 (276,4 mg, 2 mmol, 2 equiv.) en DMF (5 ml) a 75 °C durante 2-8 horas.

Tratamiento 1:

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

Tratamiento 2:

La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DMF. El filtrado resultante se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Etapa 2:

Una parte del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1 mmol) se agitó en una solución ac. de HCl (1 N, 10 ml, 10 mmol, 10 equiv.) y PDO (5 ml) durante 1-3 horas a 75 °C.

Tratamiento 1:

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

Tratamiento 2:

La mezcla se evaporó completamente y se usó para la etapa adicional (resultado de sal de HCl).

Tratamiento 3:

La mezcla se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente, resultado de base libre).

Procedimiento general 6

El compuesto obtenido en el Procedimiento General 5 (1 mmol, 1 equiv.), aril/heteroaril-CH_2-X (1 mmol, 1 equiv.; en el que X representa un átomo de halógeno) y K_2CO_3 (483 mg, 3,5 mmol, 3,5 equiv.) se agitaron en DMF (10 ml) a t.a. durante 4-16 horas.

Tratamiento 1:

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

Tratamiento 2:

La mezcla se filtró y el filtrado se inyectó en una CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Procedimiento general 7

El compuesto obtenido en Procedimiento General 5 (2,7 mmol), EDC.HCl (1,183 g, 6,172 mmol) y el ácido carboxílico correspondiente (2,7 mmol) se agitaron en piridina (25 ml) a t.a. durante 16 horas.

Tratamiento 1:

La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en DMF y se inyectó en una CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Tratamiento 2:

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

Procedimiento general 8

El compuesto obtenido en el Procedimiento General 5 (1 mmol, 1 equiv.), el cloruro de sulfonilo correspondiente (2 mmol, 2 equiv.) y K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol, 4 equiv.) se agitaron en DMF (10 ml) a t.a. durante 4-28 horas. La mezcla se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM-MeOH).

Procedimiento general 9

El componente halogenado correspondiente (0,15 mmol, 1 equiv.), el ácido borónico correspondiente (0,375 mol, 2,5 equiv.), ATAphos*$PdCl_2$ (10,6 mg, 0,015 mmol, 0,1 equiv.), Cs_2CO_3 (171 mg, 0,525 mmol, 3,5 equiv.) se diluyó con THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó en un reactor de microondas a 80 °C durante 100-150 minutos. La mezcla de reacción se inyectó a través de un filtro de jeringa en una CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Procedimiento general 10

A la solución agitada del compuesto que contiene O-bencilo u O-metilo correspondiente (0,17 mmol) en DCM (5 ml), se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,3 ml, 440 mg, 1,7 mmol, 10 equiv.) a t.a. Después de 3 horas de agitación, la mezcla de reacción se inactivó con EtOH y se evaporó.

El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Procedimiento general 11

El procedimiento es el mismo que se describe en el Procedimiento general 5 usando la Preparación R1m como componente de epóxido. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Procedimiento general 12

La mezcla del compuesto de nitro (1,45 mmol), dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,64 g, 7,45 mmol, 5 equiv.) en EtOH (30 ml) y HCl (1 N, 5 ml, ac.) se agitó durante 20 horas a 80 °C. A la mezcla de reacción se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat. (50 ml), después la mezcla se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH).

Procedimiento general 13

A una mezcla agitada de compuesto de amino/amida (0,105 mmol), K_2CO_3 (22 mg, 0,158 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) se añadió yodometano (10 µl) a t.a. Después de 18 horas de agitación, la mezcla de reacción se filtró y se inyectó en una CL preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Procedimiento general 14

El compuesto de N-Boc (0,1 mmol) se agitó en una solución ac. de HCl (1 N, 3 ml, 3 mmol, 30 equiv.) y PDO (2 ml) durante 2-5 horas a 75 °C. La mezcla se purificó por CL preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente, resultado como base libre de amina).

Procedimiento general 15

La mezcla del compuesto de metoxi correspondiente (0,44 mmol), HCl cc. (ac. 37 %, 1,1 ml, 13 mmol, 30 equiv.) y PDO (7 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de NaOH (ac. 2 M, 6,6 ml). El compuesto sólido se retiró por filtración, después se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

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

La Preparación R1a (100 g, 0,651 mol, 1 equiv.), NaOH (31,26 g, 0,781 mol, 1,2 equiv.) y MeOH (400 ml) se agitó a 90 °C 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 la Preparación R1b se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. HRMS calculado para $C_7H_7N_3O$: 149,0589; encontrado 150,0667 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ = 12,02 (sma, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,02 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d_6) δ ppm 162,6, 152,9, 150,8, 124,6, 104,8, 98,3, 53,7.

Preparación R1c: 5-[5-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpiridina

Etapa 1: [2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metanol

Se disolvieron 2-bromotiazol-5-metanol (20 g, 0,103 mol, 1 equiv.), ácido 2-metilpiridin-5-borónico (18,3 g, 0,134 mol, 1,3 equiv.), ATAphos*$PdCl_2$ (3,65 g, 5,152 mmol, 0,05 equiv.), Cs_2CO_3 (67,14 g, 0,206 mol, 2 equiv.) en THF (800 ml) y agua (800 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con EEO (300 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EEO (3 x 100 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y, después de filtración, se evaporó. El residuo se cristalizó en EEO/DIPO, se filtró y se secó al vacío para dar un sólido de color pardo. HRMS calculado para $C_{10}H_{10}N_2OS$: 206,0514; encontrado 207,0591 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ = 2,52 (s, 3H), 4,72 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 5,67 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 16,0, 4,8 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación R1c

Se disolvió [2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metanol (18,23 g, 88,38 mmol, 1 equiv.) en DMF abs. (1,37 ml, 1,29 g, 17,68 mmol, 0,2 equiv.) y DCM seco (400 ml). Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (8,36 ml, 13,67 g, 114,9 mmol, 1,3 equiv.) a la mezcla en una solución de DCM (50 ml) (~15 min) a t.a. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a t.a. Se añadió gota a gota, lentamente agua (50 ml) a la mezcla, después se neutralizó con una solución sat. de $NaHCO_3$ (250 ml, pH 7-8). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. La solución se diluyó con EEO (300 ml) y se filtró a través de un lecho de sílice (~20 g). La mezcla se evaporó para dar la Preparación R1c en forma de un sólido de color amarillo. HRMS calculado para $C_{10}H_9ClN_2S$: 224,0175; encontrado 225,0247 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ = 2,53 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,41 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 16,0, 5,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 24,5, 38,4, 124,1, 134,4, 144,4, 146,7.

Preparación R1d: ácido 4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Etapa 1: 4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvieron 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (26,9 g, 107,6 mmol, 1 equiv.), ácido 2-metilpiridin-5-borónico (19,2 g, 139,8 mmol, 1,3 equiv.), ATAphos*$PdCl_2$ (3,05 g, 4,3 mmol, 0,04 equiv.), Na_2CO_3 (34,2 g, 322,65 mmol, 3 equiv.) en THF (250 ml) y agua (250 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con EEO (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EEO (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y, después de filtración, se evaporó. El producto sin procesar se disolvió en DCM/EEO/heptano (1:1:1 v/v, 600 ml) y se filtró a través de sílice (~30 g) y se lavó con DCM/EEO/heptano (1:1:1 v/v, 100 ml). La mezcla se evaporó. El residuo se recristalizó en DIPO (100 ml) y se secó al vacío para dar un sólido de color beige. HRMS calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_2S$: 262,0776; encontrado 263,0852 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ = 1,31 (t, J = 17,5 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,30 (c, J = 17,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 20,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 20,4, 6,1 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación R1d

Se disolvió 4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxilato de etilo (21,07 g, 80,33 mmol, 1 equiv.) en EtOH (40 ml). Se disolvió NaOH (4,82 g, 120,49 mmol, 1,5 equiv.) en agua (80 ml). El NaOH ac. se añadió a la mezcla orgánica y se agitó a 80 °C durante 45 minutos. Después de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a t.a. Después de 1 semana, el precipitado de color negro se sedimentó. La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice/Celite. La mezcla se

acidificó con una solución cc. de HCl (a pH~1), y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para dar la Preparación R1d en forma de un sólido de color blanquecino. HRMS calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_2S$: 234,0463; encontrado 235,0533 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ = 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,36 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 16,2, 4,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

Preparación R1e: 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió yoduro de trimetil-sulfoxonio (20,0 g, 150 mmol) en MSM abs. (75 ml), después se añadió secuencialmente una dispersión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 6 g, 150 mmol) y se agitó durante 20 minutos a t.a. Se añadió una solución de *N*-boc-piperidin-4-ona (20,0 g, 100 mmol) en MSM (75 ml, abs.) a la mezcla y se agitó durante 15 horas a t.a. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar la Preparación R1e. HRMS calculado para $C_{11}H_{19}NO_3$: 213,1365; encontrado 158,0811 [forma $(M+H-tBu)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,5/3,37 (ma+ma, 4H), 2,65 (s, 2H), 1,64/1,38 (m+m, 4H), 1,4 (s, 9H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 154,3, 79,3, 57,4, 53,3, 42,7, 33, 28,5.

Preparación R1f: (3*R*,4*R*)-4-(1-oxa-6-azaespiro[2,5]oct-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (3R,4R)-4-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron hidrato de clorhidrato de 4-piperidona (0,969 g, 6,3 mmol), EDC.HCl (3,623 g, 18,9 mmol) y ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-piperidin-4-carboxílico (1,928 g, 6,3 mmol) en piridina (10 ml) y se agitaron a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH, gradiente) para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_4$: 386,2206; encontrado 409,2093 [forma $(M+Na)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ 1,42 (s, 9H), 4,14-1,50 (m, 16H), 7,32-7,15 (m, 5H).

Etapa 2: Preparación R1f

Se cargaron (3*R*,4*R*)-4-[(4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 g, 155 mmol 1 equiv.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (85,41 g, 388 mmol, 2,5 equiv.) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron/suspendieron en MeCN (150 ml) y MTBE (150 ml). En paralelo, se disolvió NaOH (15,5 g, 388 mmol, 2,5 equiv.) en agua (21,6 ml) (solución a ~40 %). La solución ac. de NaOH se añadió a la mezcla y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a t.a., se filtró a través de un lecho de Celite y la torta de filtro se lavó con MTBE (2 x 60 ml). Se añadió agua (150 ml) a la capa orgánica y, después de extracción, las capas se separaron. La capa ac. se extrajo con más cantidad de MTBE (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y, después de filtración, se evaporaron para dar la Preparación R1f en forma de una espuma sólida de color beige. HRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_4$: 400,2362; encontrado 423,2247 [forma $(M+Na)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 1,79-0,86 (m, 6H), 2,61-2,51 (m, 2H), 4,16-2,73 (m, 10H), 7,33-7,18 (m, 5H).

Preparación R1g: ácido 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1: 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato y 3-fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo

A la solución de 3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo (2,42 g, 15,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 25 ml, 25 mmol) a -45 °C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación, se añadió yodo (4,04 mg, 15,9 mmol) en THF (10 ml) a -45 °C a la mezcla. Después de calentar (1 hora), se añadió una solución sat. de NH_4Cl (50 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (5 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato y 3-fluoro-4,5-diyodotiofeno-2-carboxilato de metilo, por separado.

3-Fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo

CG-EM calculado para $C_6H_4FIO_2S$: 285,8961; encontrado 285,9 [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,52 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,4, 158,8, 128,5, 117,2, 86,4, 52,8.

3-Fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo

CG-EM calculado para $C_6H_4FIO_2S$: 411,7927; encontrado 411,9 [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,8 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159, 158,2, 117,4, 96,1, 90,6, 53,1.

Etapa 2: Preparación R1g

Se agitaron 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,188 g, 4,135 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (867 mg, 20,7 mmol) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N (25 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1g. CG-EM calculado para $C_5H_2FIO_2S$: 271,8804; encontrado 271,9 [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,48 (sa), 7,74 (s, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,4, 158,3, 128,5, 119, 85,1.

Preparación R1h: ácido 3-fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxílico

Se agitaron 3-fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (614 mg, 1,49 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (256 mg, 6 mmol) en metanol (8 ml) y agua (8 ml) a t.a. durante 5 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N (10 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1h. HRMS calculado para $C_5HFI_2O_2S$: 397,7771; encontrado 352,7798 [forma $(M\text{-}H\text{-}CO_2)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,72 (sa, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160, 157,7, 119,1, 95,1, 90,5.

Preparación R1i: ácido 3-fluoro-4-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1: 3-fluoro-4-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo

A la solución de 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo, Preparación R1g, (286 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 1,5 ml, 1,5 mmol) a -45 °C en 5 minutos. Después de 60 minutos de agitación, se añadió yodometano (123 ml, 282 mg, 2 mmol) en THF (2 ml) a -45 °C a la mezcla y se agitó durante 2 horas a -40 °C. Después de calentar, se añadió una solución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_7H_6FIO_2S$: 299,9117; 300,9200 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,8 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,8, 158,5, 145,1, 109,6, 77,2, 52,8, 19,1.

Etapa 2: Preparación R1i

Se agitaron 3-fluoro-4-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,133 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (11 mg, 0,266 mmol) en metanol (1 ml) y agua (1 ml) a t.a. durante 3 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N (3 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1i. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,41 (sa, 1H), 2,41 (s, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,8, 158, 144,2, 76,9, 19,1.

Preparación R1j: ácido 3-cloro-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1: éster metílico del ácido 3-cloro-5-yodotiofeno-2-carboxílico

A la solución de éster metílico del ácido 3-clorotiofeno-2-carboxílico (353 g, 2 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 3 ml, 3 mmol) a -45 °C. Después de 20 minutos de agitación, se añadió yodo (507 mg, 4 mmol) en THF (2 ml) a -45 °C a la mezcla. Después de calentar, se añadió una solución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) y una solución de $Na_2S_2O_3$ (5 ml, ac. al 10 %) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_6H_4ClIO_2S$: 301,8665; encontrado 301,9000 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 37,55 (s, 1H), 3,8 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,5, 139,4, 130,9, 130,6, 86,8, 53.

Etapa 2: Preparación R1j

Se agitaron éster metílico del ácido 3-cloro-5-yodotiofeno-2-carboxílico (477 mg, 1,58 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (132 mg, 3,16 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con una solución 1 N de HCl (4 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1j. CG-EM calculado para $C_5H_2CHO_2S$: 287,8509; encontrado 243,8 [forma ($M\text{-}CO_2$, EI)]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,6 (sa, 1H), 7,51 (s, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,6, 139,3, 132,4, 130,1, 85,8.

Preparación R1k: ácido 5-cloro-3-fluoro-4-yodo-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1: 5-cloro-3-fluoro-4-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo

A la solución de 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (286 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 1,5 ml, 1,5 mmol) a -45 °C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación, se añadió hexacloroetano (236 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) a -45 °C a la mezcla. Después de calentar, se añadió una solución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. CG-EM calculado para $C_6H_3ClFIO_2S$: 319,8571; encontrado 319,9 [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,82 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,1, 157,9, 135,9, 111,7, 81,1, 53,2.

Etapa 2: Preparación R1k

Se agitaron 5-cloro-3-fluoro-4-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (76 mg, 0,237 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (20 mg, 0,474 mmol) en metanol (4 ml) y agua (4 ml) a t.a. durante 2 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N (2 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1k. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,88 (sa, 1H).
RMN de ^{19}F (376,5 MHz, MSM-d_6): δ ppm -101,7.
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d_6): δ ppm 157,4.

Preparación R1l: ácido 5-cloro-3-fluoro-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1: 5-cloro-3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo

A la solución de 3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1826 mg, 11,4 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 21 ml, 21 mmol) a -45 °C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación a -45 °C, se añadió hexacloroetano (2,7 g, 11,4 mmol) a -45 °C a la mezcla y se agitó durante 1 hora a -40 °C. Después de calentar, se añadió una solución sat. de NH_4Cl (10 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. CG-EM calculado para $C_6H_4ClFO_2S$: 193,9604; encontrado 193,9 [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,5, 157,5, 135,3, 120,2, 111,5, 53.

Etapa 2: 5-cloro-3-fluoro-4-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo

A la solución de 5-cloro-3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (579 mg, 3 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 6 ml, 6 mmol) a -45 °C en 5 minutos. Después de 60 minutos de agitación, se añadió yodometano (1,3 ml, 2964 mg, 20,9 mmol) en THF (2 ml) a -45 °C a la mezcla y se agitó durante 2 horas a - 40 °C. Después de calentar, se añadió una solución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. CG-EM calculado para $C_7H_6ClFO_2S$: 207,9761; encontrado 207,9; [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,81 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,7, 156,4, 130,8, 127, 109,6, 53, 10,5.

Etapa 3: Preparación R1l

Se agitaron 5-cloro-3-fluoro-4-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (316 mg, 1,62 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (271 mg, 6,46 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) a t.a. durante 4 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N (2 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1l. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,57 (sa, 1H), 2,07 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,7, 155,9, 129,8, 126,9, 111,4, 10,5

Preparación R1m: [4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]-[(3*R*,4*R*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-1-piperidil] metanona

Etapa 1: clorhidrato de (3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se agitó (3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4-etilo (10 g, 30 mmol) en la mezcla de MeCN (100 ml) y una solución cc. de HCl (7,38 ml, 90 mmol, ac.) a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y se secó al vacío para dar el producto del título.

Etapa 2: (3R,4R)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se disolvió clorhidrato de (3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo (7,89 g, 29,9 mmol), ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (6,64 g, 29,9 mmol) y EDC.HCl (17,2 g, 89,7 mmol) en piridina (200 ml) y se agitó a t.a. durante 23 horas. La mezcla de reacción se evaporó. Al residuo, se añadió agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{19}H_{21}BrN_2O_3S$: 436,0456; encontrado 437,0546 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,36-7,19 (m, 5H), 4,96-2,74 (sma, 4H), 3,82 (c, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98/1,62 (m+m, 2H), 0,86 (t, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,5, 151,6, 136,3, 129,2, 60,1, 47,3, 45,3, 29,2, 16,4, 14,2.

Etapa 3: (3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo

En 8 tubos para microondas separados, se disolvieron (3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carboxilato de etilo (8 x 1,87 g, 34,2 mmol), ácido 2-metilpiridin-5-borónico (8 x 1,17 g, 68,4 mmol), ATAphos*$PdCl_2$ (8 x 303 mg, 3,4 mmol) y Cs_2CO_3 (8 x 4,18 g, 102,6 mmol) en THF (8 x 25 ml) y agua (8 x 15 ml). Los 8 tubos se irradiaron a la vez con microondas a 80 °C durante 2 horas (Anton-Paar Multiwave Pro). Las capas orgánicas de los 8 tubos se combinaron, se evaporaron parcialmente y se purificaron por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_3S$: 449,1773; encontrado 450,1860 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,98 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,36-7,16 (m, 5H), 5-2,75 (sma, 4H), 3,83 (c, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,01/1,64 (dm+cm, 2H), 0,87 (t, 3H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d_6): δ ppm 146,7, 134,4, 124, 60,1, 47,3, 45,5, 29,2, 24,3, 16,5, 14,2.

Etapa 4: ácido (3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil)-3-fenilpiperidin-4-carboxílico

Se agitaron (3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilo piperidin-4-carboxilato de etilo (7,48 g, 16,64 mmol) y hidrato de hidróxido de litio (1,75 g, 41,6 mmol) en la mezcla de EtOH (30 ml) y agua (10 ml) a 75 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente, el residuo se acidificó (a pH = 4,5-5,5) con una solución de HCl (1 N, ac.) y la suspensión resultante se filtró. El compuesto sólido en el filtro se lavó con agua y se secó para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S$: 421,146; encontrado 422,1544 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 11,82 (sa, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35-7,18 (m, 5H), 4,34-4,05 (ma, 4H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,06/1,66 (m+m, 2H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d_6): δ ppm 146,8, 134,4, 123,8, 29,5, 24,3, 16,5.

Etapa 5: 1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)piperidin-4-ona

Se agitaron ácido (3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3- fenilpiperidin-4-carboxílico (3786 mg, 8,98 mmol), clorhidrato de hidrato de piperidin-4-ona (1518 mg, 9,88 mmol) y EDC.HCl (5,16 g, 26,94 mmol) en piridina (30 ml) a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en MeOH (20 ml) y se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con DCM (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S$: 502,2039; encontrado 503,2088 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,98 (sa, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,36-7,13 (m, 5H), 4,92-2,76 (m, 10H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25-1,52 (m, 6H).

Etapa 6: Preparación R1m

Se agitó 1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilo piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-ona (3,89 g, 7,74 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,09 g, 9,3 mmol) en MeCN (19 ml) a t.a. y se añadió una solución de NaOH (309 mg, 9,3 mmol) en agua (0,4 ml) a la mezcla. Después, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de HCl (1 N, 9 ml) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se evaporó para dar la Preparación R1m en forma de una espuma sólida. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_4O_3S$: 516,2195; encontrado 517,2267 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,98 (sa, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,37-7,15 (sa/sa, 5H), 3,82-0,88 (m, 14H), 3,53 (m, 1H), 2,97 (ma, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 164,1, 160,8, 152,4, 146,8, 134,5, 125,6, 124,1, 57,4/57,1, 53,4/53,1,42,9/42,8, 24,5, 16,7.

<u>Preparación R1n:</u> 3-[[4-Hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Etapa 1: 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano

La Preparación R1a (2,81 g, 18,3 mmol) se disolvió en THF (25 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (disp. al 60 %, 1,1 g, 27,4 mmol) a la mezcla y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió SEM-Cl (8,1 ml, 45,76 mmol) a la mezcla y se dejó calentar hasta t.a. Después de 2,5 horas, se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna Silica Gold de 220 g, gradiente de heptano-EEO) para dar el producto del título.

Etapa 2: 7-(2-Trimetilsililetoximetil)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Se agitaron 2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (5,17 g, 123 mmol) a 100 °C durante 116 horas en la mezcla de PDO (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N, 80 ml), y el compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto del título.

Etapa 3: 4-Hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitaron 7-(2-trimetilsililetoximetil)-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (3,11 g, 11,7 mmol), la Preparación R1e (2,75 g, 2,9 mmol) y K_2CO_3 (1,78 g, 12,9 mmol) en DMF (70 ml) a 60 °C durante 40 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, el compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{23}H_{38}N_4O_5Si$: 478,2611; encontrado 479,2694 [forma $(M+H)^+$].

Etapa 4: 3-[(4-Hidroxi-4-piperidil)metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona

Se disolvió 4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,84 g, 3,86 mmol) en DCM (50 ml) y se añadieron ácido fórmico (5 ml) y TFA (1317 mg, 0,885 ml, 11,58 mmol), después la mezcla se agitó durante 4 días a t.a. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 100 ml), después se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporó para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{18}H_{30}N_4O_3Si$: 378,2087; encontrado 379,2176 [forma $(M+H)^+$].

Etapa 5: (3R,4R)-4-[4-Hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil) pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitaron 3-[(4-hidroxi-4-piperidil)metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (1,527 g, 3,77 mmol), ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico (1,152 g, 3,77 mmol) y EDC.HCl (1,446 g, 7,54 mmol) en piridina (15 ml) durante una noche a t.a. La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH) para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{35}H_{51}N_5O_6Si$: 665,3609; encontrado 666,3696 [forma $(M+H)^+$].

Etapa 6: Preparación R1n

La solución de (3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoxi metil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 2,4 mmol), ácido fórmico (3 ml) y TFA (820 mg, 0,55 ml, 7,2 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a t.a. durante 4 días. A la mezcla de reacción se añadió carbonato potásico (15 g) en forma de una solución acuosa y se extrajo con DCM. La capa orgánica se evaporó para dar la Preparación R1n. HRMS calculado para $C_{30}H_{43}N_5O_4Si$: 565,3084; encontrado 566,3138 [forma $(M+H)^+$].

<u>Preparación R1o</u>: ácido 5-bromo-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiofeno-2-carboxílico

Se disolvió ácido 4-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (500 mg, 2,25 mmol) en la mezcla de PDO (2 ml) y se añadieron agua (2 ml) e hidróxido sódico (194 mg, 4,8 mmol) a la mezcla a 0 °C. Después, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1768 mg, 8,1 mmol) a la mezcla y se agitó a 0 °C durante 3 horas, después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 116 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N, 4 ml). El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente, resultado en forma de sal de amonio) para dar la Preparación R1o.
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,44 (sa, 4H), 7,24 (s, 1H), 1,44 (s, 9H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 125,8, 28,5.
RMN de ^{15}N (470,6 MHz, MSM-d_6): δ ppm 99.

<u>Preparación R1p</u>: ácido 4-nitro-5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico

Usando el Procedimiento General 9, partiendo de 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxilato de metilo y 4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactante, el producto en bruto (200 mg, 0,75 mmol) se agitó con hidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1,5 mmol) en mezcla de agua (2 ml) y metanol (10 ml) a t.a. durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de HCl (1 N, 1,5 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1p. RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 14,18 (sma, 1H), 8,74 (sa, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 161,8, 150,4, 145,9, 143,6, 138,2, 134,4, 129,2, 124,3.

Preparación R1q-(3*S*,4*R*): ácido (3*S*,4*R*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carboxílico y

Preparación R1q-(3*R*,4*S*): ácido (3*R*,4*S*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carboxílico

A una suspensión agitada de hidruro sódico (disp. al 60 %, 1,4 g, 35,1 mmol) en DEE abs. (135 ml) se añadió clorhidrato de 1-bencil-3-oxo-piperidin-4-carboxilato de etilo (3,54 g, 11,9 mmol) a 0 °C. Después de 30 minutos de agitación, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,88 g, 2,28 ml, 13,5 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 horas mientras se dejaba que la temperatura subiera a t.a. A la mezcla de reacción se añadió agua (100 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con DEE. La capa de DEE se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó.

A partir de una parte del 1-bencil-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-carboxilato de etilo preparado (2,184 g, 5,55 mmol), ácido 2-tienilborónico (925 mg, 7,23 mmol), ATAphos*$PdCl_2$ (400 mg, 0,55 mmol), se disolvió Cs_2CO_3 (3,63 g, 11,1 mol) en THF (11 ml) y agua (11 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se irradió con microondas a 82 °C durante 140 minutos. Las capas se separaron, la capa orgánica se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Heptano-EEO, gradiente).

El 1-bencil-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-carboxilato de etilo preparado previamente (2,184 g, 5,55 mmol), ácido 2-tienilborónico (925 mg, 7,23 mmol), ATAphos*$PdCl_2$ (400 mg, 0,55 mmol), y Cs_2CO_3 (3,63 g, 11,1 mol) se disolvieron en la mezcla de THF (11 ml) y agua (11 ml). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se irradió con microondas a 82 °C durante 140 minutos. Las capas se separaron, la capa orgánica se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Heptano-EEO, gradiente).

El 1-bencil-5-(2-tienil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-carboxilato de etilo resultante (2,85 g, 8,7 mmol), Pd sobre carbono (3 x 1,5 g, 10 %), solución de HCl (1 N en éter, 8,7 ml, 8,7 mmol) y EtOH (65 ml) se añadieron en un autoclave. El autoclave se cerró, se inertizó, se puso al vacío y se cargó con hidrógeno (8 bar) y la mezcla de reacción se agitó en el autoclave a 90 °C durante 420 horas. Durante el curso de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y se reemplazó dos veces por una recién preparado. La mezcla de reacción se retiró del autoclave y se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

El *cis*-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carboxilato de metilo resultante (664 mg, 2 mmol) se disolvió en una solución de NaOEt (1 N, en EtOH, recién preparado, 10 ml, 10 mmol) y se agitó a 75 °C durante 3 horas. Después, se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 75 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente, después se neutralizó con una solución acuosa 1 N de HCl, el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Los dos enantiómeros se separaron por CL quiral para dar la Preparación R1q-(3*S*,4*R*) y la Preparación R1q-(3*R*,4*S*). HRMS calculado para $C_{17}H_{19}NO_2S$: 301,1136; encontrado 302,1217 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 12,15 (sa, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,32 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,24 (mt, 1H), 2,9-2,05 (m, 4H), 2,39 (mt, 1H), 1,91-1,67 (dm/cm, 2H).

Preparación R1s: (4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-[(3*R*,4*R*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-1-piperidil]metanona

Etapa 1: clorhidrato de 1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-ona

Se agitó (3*R*,4*R*)-4-(4-oxopiperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (obtenido en la Etapa 1 de la Preparación R1f, 4,77 g, 12,34 mmol) en PDO (20 ml) y una solución acuosa de HCl (20 ml, 1 N) a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y se secó para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$: 286,1681; encontrado 287,1755 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 9,68 (da, 1H), 9,14 (ca, 1H), 7,40-7,18 (m, 5H), 3,73/3,31 (m/m, 2H), 3,73/3,31 (m/m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,33/3,10 (m/m, 2H), 3,31-3,13 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,17/1,56 (m/m, 2H), 2,15/1,81 (m/m, 2H), 2,03-1,87 (m, 2H).

Etapa 2: 1-[(3R,4R)-]-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]piperidin-4-ona

Se agitaron clorhidrato de 1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-ona (3,42 g, 10,6 mmol), EDC.HCl (6,64 g, 34,6 mmol) y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico (2,32 g, 10,6 mmol) en piridina (60 ml) a t.a. durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH/DCM, gradiente) para dar el producto del título. HRMS calculado para $C_{28}H_{29}N_3O_3S$: 487,1930; encontrado 488,1991

[forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,93/7,51 (sa/sa, 5H), 7,35/7,15 (sa/sa, 5H), 4,80-2,80 (ma, 4H), 3,74/3,63 (m/ma, 2H), 3,74/3,32 (m/m, 2H), 3,56 (td, 1H), 2,99 (td, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19/1,61 (m/m, 2H), 2,16/1,84 (m/m, 2H), 1,89/1,66 (ma/ma, 2H).

Etapa 3: Preparación R1s

A la suspensión agitada de 1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]piperidin-4-ona (4,5 g, 9,23 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,44 g, 11,1 mmol) en MeCN (25 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso (40 % en peso, 443 mg NaOH/0,664 ml de agua) a t.a., se agitó durante 160 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y MeCN se evaporó. El residuo se extrajo con DCM y la capa orgánica se evaporó para dar la Preparación R1s. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_3O_3S$: 501,2086; encontrado 502,2160 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,93 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40-7,10 (sa/sa, 5H), 4,88-2,88 (ma, 4H), 3,82 - 2,97 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,83/1,63 (da/ca, 2H), 1,45-0,86 (m, 2H).

Preparación R1t: ácido 1-etenil-1*H*-indolo-2-carboxílico

La mezcla de indolo-2-carboxilato de etilo (2 g, 10,57 mmol), acetato de paladio (II) (119 mg, 0,53 mmol), bromuro de cobre (II) (2,37 g, 10,57 mmol), acetato de vinilo (20 ml, 248,7 mmol) y acetato sódico (2,6 g, 31,7 mmol) se calentó a 80 °C durante 28 horas. La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano-EEO, gradiente del 0-5 %).

La mezcla del éster resultante (1,08 g, 5,017 mmol), hidrato de hidróxido de litio (1,05 g, 25,1 mmol) en etanol y agua (10-10 ml) se agitó a 80 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N, 30 ml) a 0-5 °C, el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua (5 x 20 ml) y se secó para dar la Preparación R1t. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ ppm 13,22 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,28 (d, 1H)

Preparación R1u: ácido 5-bromo-1-vinil-pirrol-2-carboxílico

La mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 5,88 mmol), acetato de paladio (II) (132 mg, 0,588 mmol), bromuro de cobre (II) (2,63 g, 11,76 mmol), acetato de vinilo (27 ml, 294 mmol) y acetato sódico (2,9 g, 35,3 mmol) se calentó a 80 °C durante 28 horas. La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano-EEO, gradiente del 0-25 %).

La mezcla del éster resultante (403 mg, 1,75 mmol), hidrato de hidróxido de litio (368 mg, 8,75 mmol) en etanol y agua (4-4 ml) se agitó a 80 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa HCl (1 N, 10 ml) a 0-5 °C. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua (5 x 20 ml) y se secó para dar la Preparación R1u. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ ppm 12,63 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,42 (m, 2H)

Preparación R1v: ácido 4-bromo-1-vinil-pirrol-2-carboxílico

La mezcla de 4-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 5,88 mmol), acetato de paladio (II) (132 mg, 0,588 mmol), bromuro de cobre (II) (2,63 g, 11,76 mmol), acetato de vinilo (27 ml, 294 mmol) y acetato sódico (2,9 g, 35,3 mmol) se calentó a 80 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano-EEO, gradiente del 0-5 %).

La mezcla del éster resultante (338 mg, 1,47 mmol), hidrato de hidróxido de litio (908 mg, 7,35 mmol) en etanol y agua (3,5-3,5 ml) se agitó a 80 °C durante 105 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa HCl (1 N, 9 ml) a 0-5 °C. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó para dar la Preparación R1v. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 12,93 (sa, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,5/4,9 (dd+dd, 2H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ ppm 131,4, 124,1, 123,4, 120,3, 102,8, 97,9.

Preparación R1w: ácido 4,5-dicloro-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1: 4,5-dicloro-3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo

A la solución de 3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1826 mg, 11,4 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 21 ml, 21 mmol) a -45 °C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación a -45 °C, se añadió hexacloroetano (2,7 g, 11,4 mmol) a -45 °C a la mezcla y se agitó durante 1 hora a -40 °C. Después de calentar, se añadió una solución sat. de NH_4Cl (10 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el producto del título. CG-EM calculado para $C_6H_3Cl_2FO_2S$: 227,9215; encontrado 227,9; [forma (M, EI)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,85 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159, 152,8, 130,5, 115,5, 110,8, 53,4.

Etapa 2: Preparación R1w

Se agitaron 4,5-dicloro-3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (130 mg, 0,567 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (95 mg, 2,27 mmol) en metanol (3 ml) y agua (3 ml) a t.a. durante 3 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N (4 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1w. RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160, 152,3, 129,5, 115,3, 112,8.

Preparación R1x: ácido 2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxílico

Se agitaron 2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxilato de etilo (745 mg, 3 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (630 mg, 15 mmol) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) a t.a. durante 8 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con HCl 1N (15 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R1x. HRMS calculado para $C_{10}H_8N_2O_2S$: 220,0307; encontrado 221,0379 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,69 (sa, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,55 (s, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 149,3, 147,1, 134,9, 124,2, 24,5

Preparación R2b: 7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2b. HRMS calculado para $C_7H_7N_3O$: 149,0589; encontrado 150,0668 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,85 (sa, 1H), 7,88 (sa, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,70 (m, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

Preparación R2c: 7-etil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y yodoetano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2c. HRMS calculado para $C_8H_9N_3O$: 163,0746; encontrado 164,0823 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,38 (sa, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación R2d: 7-(propan-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y 2-yodopropano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2d. HRMS calculado para $C_9H_{11}N_3O$: 177,0902; encontrado 178,0979 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (sa, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,85 (sept., 1H), 1,42 (d, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 146,8, 143,5, 120,7, 108,2, 102, 46,5, 23. RMN de ^{15}N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 168.

Preparación R2g: 7-ciclopropil-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2g. HRMS calculado para $C_9H_9N_3O$: 175,0746; encontrado 176,0819 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (sa, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 3,53 (m, 1H), 1,06-0,92 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 148,9, 143,8, 123,4, 108,8, 101,6, 27,5, 6,6.

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

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y bromuro de ciclobutilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2h. HRMS calculado para $C_{10}H_{11}N_3O$: 189,0902; encontrado 190,0974 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,85 (sa, 1H), 7,88 (sa, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,70 (m, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

Preparación R2i: 7-ciclopentil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 4, partiendo de la Preparación R1a y ciclopentanol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2i. HRMS calculado para $C_{11}H_{13}N_3O$: 203,1059; encontrado 204,1139 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (sa, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,16-1,57 (m, 8H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,5, 121,3, 102, 55,6.

Preparación R2i: 7-ciclohexil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 4, partiendo de la Preparación R1a y ciclohexanol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2j. HRMS calculado para $C_{12}H_{15}N_3O$: 217,1215; encontrado 218,1293 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (sa, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,97-1,13 (m, 10H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,4, 121,1, 101,8, 53,8.

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

Usando el Procedimiento General 4, partiendo de la Preparación R1a y 4-hidroxi-1-metilpiperidina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2k. HRMS calculado para $C_{12}H_{16}N_4O$: 232,1324; encontrado 233,1405 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,82 (sa, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 2,89/2,05 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,02/1,82 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,9, 121,2, 102,1, 55,1, 52,1, 46,1, 32,3.

Preparación R2l: 7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 4, partiendo de la Preparación R1a y tetrahidro-4-piranol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2l. HRMS calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_2$: 219,1008; encontrado 220,1082 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (sa, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,98/3,49 (m+m, 4H), 2,05/1,82 (m+m, 4H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,5, 121,2, 102, 66,7, 51,3, 33,3.

Preparación R2m: 7-(prop-2-in-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 de metoxipirimidina en bruto (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 ºC durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después de enfriar, se añadió DIPO (4 ml) a la mezcla de reacción, el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para dar la Preparación R2m. HRMS calculado para $C_9H_7N_3O$: 173,0589; encontrado 174,0665 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,98 (sa, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,98 (d, 2H), 3,42 (t, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147,3, 144,3, 123,6, 102,5, 79,4, 76, 34,1.

Preparación R2n: 7-(2-metilpropil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y 1-bromo-2-metilpropano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2n. HRMS calculado para $C_{10}H_{13}N_3O$: 191,1059; encontrado 192,1132 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (sa, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,92 (d, 2H), 2,1 (sept., 1H), 0,82 (d, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,7, 143,7, 124,5, 108, 101,6, 52, 29,6, 20,2.

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

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2o. HRMS calculado para $C_8H_6N_3OF_3$: 217,0463; encontrado 218,0543 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,08 (sa, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,06 (c, 2H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,5, 148,4, 144,9, 124,7, 124,4, 108,8, 103,2, 45,1.
RMN de F^{19} (376,5 MHz, MSM-d6): δ (ppm) -70,3.

Preparación R2p: 7-(2,2-difluoroetil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y 2-yodo-1,1-difluoroetano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2p. HRMS calculado para $C_8H_7N_3OF_2$: 199,0557; encontrado 200,0634 (forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,99 (sa, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,37 (tt, 1H), 4,6 (td, 2H). RMN de ^{13}C (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 144,4, 124,8, 114,3, 102,5, 46,2.

Preparación R2q: 7-(ciclopropilmetil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2q. HRMS calculado para $C_{10}H_{11}N_3O$: 189,0902; encontrado 190,0980 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,97 (d, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,52-0,35 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,3, 143,7, 124, 108,1, 101,7, 49, 12,3, 4,07.

Preparación R2r: 7-(ciclobutilmetil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y (bromometil)ciclobutano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2r. HRMS calculado para $C_{11}H_{13}N_3O$: 203,1059; encontrado 204,1134 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (sa, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,13 (d, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,92/1,74 (m+m, 4H), 1,82 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,7, 124,2, 101,7, 49,6, 36, 25,6, 18.

Preparación R2s: 7-(buta-2,3-dien-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 de metoxipirimidina en bruto (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 R2s. HRMS calculado para $C_{10}H_9N_3O$: 187,0745; encontrado 188,0821 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,91 (sa, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,73 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 208,3, 158,7, 147,4, 143,9, 123,9, 108,2, 102,1, 88,3, 78,1,43.

Preparación R2t: 7-[3-(dimetilamino)propil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2t. HRMS calculado para $C_{11}H_{16}N_4O$: 220,1324; encontrado 221,1401 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (sa, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,1 (s, 6H), 1,85 (quint, 2H).
RMN de ^{13}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.

Preparación R2u: 7-(2-fluoroetil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-d|pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y 1-fluoro-2-yodoetano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2u. HRMS calculado para C_8H_8NOF: 181,0651; encontrado 182,0728 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,91 (sa, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,74 (dt, 2H), 4,43 (dt, 2H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6) δ ppm 144, 124,3, 102, 83,1, 45,1.

Preparación R2v: 7-[2-(dimetilamino)etil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y bromhidrato de 2-bromo-*N,N*-dimetiletilamina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2v. HRMS calculado para $C_{10}H_{14}N_4O$: 206,1168; encontrado 207,1242 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (sa, 1H), 7,88 (da, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,16 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,5, 143,7, 124,4, 108,1, 101,7, 59,2, 45,5, 42,6.

Preparación R2w: 7-(2-hidroxietil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2w. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (sa, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,92 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,14 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 5,49 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,28 Hz, 2H), 3,68 (c, J = 5,49 Hz, 2H).

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

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y bromuro de 4-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2x. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}CN_3O$: 259,0512; encontrado 260,0583 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,93 (s, 7,9 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,34 (s, 2H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,4, 144,2, 137,5, 132,5, 129,5, 129, 124,2, 108,3, 102,4, 47,5.
Preparación R2y: 7-[(3-clorofenil)metil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2y. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259,0512; encontrado 260,0580 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,94 (sa, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (md, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,35 (s, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (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.

Preparación R2z: 7-bencil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de la Preparación R1a y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2z. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,0986 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,91 (sa, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36-7,17 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,34 (s, 2H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 124,3, 102,2, 48,1.

Preparación R2aa: 7-[(2-clorofenil)metil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2aa. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 2590512; encontrado 260,0587 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,95 (sa, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,5 (md, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,72 (md, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,44 (s, 2H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,3, 129,8, 129,8, 128,8, 128,1, 124,5, 102,5, 46.

Preparación R2ab: 7-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

La Preparación R1b (1,74 g, 11,67 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió a 0 °C, Se añadió lentamente hidruro sódico (disp. al 60 %, 1,87 g, 46,67 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,11 g, 18,67 mmol) a la mezcla de reacción, 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). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se disolvió en MSM y se purificó por CL preparativas (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Una parte del compuesto de *N*-amina resultante (500 mg, 3,05 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y TEA (850 ml, 6,09 mmol, 2 equiv.) y se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (409 µl, 515 mg, 3,65 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó durante 20 horas a t.a. Después, la mezcla de reacción se evaporó, se añadieron una solución sat. de $NaHCO_3$ (5 ml, ac.), MeCN (20 ml) y agua (20 ml) al residuo y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió agua (50 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

La pirrolidona resultante (200 mg, 0,862 mmol) se disolvió en una solución de HCl (4 ml, 1 N, ac.) y PDO (80 ml) y se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2ab. HRMS calculado para $C_{10}H_{10}N_4O_2$: 218,0804; encontrado 219,0883 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,11 (sa, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,77 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,17 (quint., 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 173,7, 158,4, 146,6, 145,2, 124,2, 107, 101,3, 49,8,28,4, 16,9.

Preparación R2ac: 7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ac. HRMS calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_4$: 301,1063; encontrado 302,1138 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,07 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,7 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,6, 103,2, 103, 60,6, 56,6.

Preparación R2ad: 7-(3,S-diclorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ad. HRMS calculado para $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278,9966; encontrado 280,0040 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,03 (sma, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,71 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,3, 126,7, 123,8, 122,7, 104,4.

Preparación R2ae: 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ae. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275,0461; encontrado 276,0541 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,18 (s, 1H), 8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,08 (t, 1H),

6,69 (d, 1H), 3,85 (s, 3H).
RMN ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 161, 158,7, 147,5, 145, 139,7, 134,5, 124, 116,3, 112,7, 110,2, 109,4, 104, 56,4

Preparación R2af: 7-(3,5-dimetoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2af. HRMS calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271,0957; encontrado 272,1030 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,11 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 3,8 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,2, 103,5, 103,1, 98,9.

Preparación R2ag: 7-(3,4-diclorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y ácido 3,4-diclorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ag. HRMS calculado para $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278,9966; encontrado 280,003 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,21 (sa, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,02 (sa, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,72 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 125,9, 124,3, 123,8, 104,2.

Preparación R2ah: 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 4-cloro-3-fluoroyodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ah. HRMS calculado para $C_{12}H_7ClFN_3O$: 263,0262; encontrado 264,0339 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,21 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,72 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 123,7, 121,5, 112,8, 104,2.

Preparación R2ai: 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 2-cloro-5-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ai. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275,0461; encontrado 276,0537 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (sa, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,93 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (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.

Preparación R2aj: 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 1-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2aj. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}N_3O_2F$: 259,0757; encontrado 260,0818 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,27 (ddd, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,9 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 124,5, 117, 116,5, 111, 103,4,56,8.

Preparación R2ak: 7-(3,4-dimetoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y pinacol éster del ácido 3,4-dimetoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ak. HRMS calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271,0957; encontrado 272,103 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 7,92 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,8 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,6, 116,9, 112,2, 109,3, 103,1, 56,3.

Preparación R2am: 7-(4-metilfenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2am. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,0987 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,06 (sa, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (md, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (md, 1H), 6,66 (d, 1H), 2,37 (s, 3H).
RMN de ^{13}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 R2an: 4-{4-oxo-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 4-yodobenzonitrilo como reactivos, se obtuvo la Preparación R2an. HRMS calculado para $C_{13}H_8N_4O$: 236,0698; encontrado 237,0775 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,25 (sa, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,02 (sa, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,75 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 147,6, 145,2, 141,5, 134, 124,6, 123,6, 119, 110,6, 109,4, 104,7.

Preparación R2ao: 7-[4-(trifluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 4-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ao. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279,0619; encontrado 280,0691 [forma (M+H)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,23 (sa, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 6,74 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,6, 145,1, 126,9, 124,7, 123,8, 110,4, 104,5; RMN de ^{15}N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 170,9.

Preparación R2ap: 7-[4-(difluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 1-(difluorometil)-4-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ap. HRMS calculado para $C_{13}H_9F_2N_3O$: 261,0714; encontrado 262,0784 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,72 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 127,2, 124,7, 123,9, 115,1, 104,1.

Preparación R2aq: 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y alcohol 4-yodobencílico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2aq. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0925 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,07 (sa, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,56 (d, 2H).
RMN de ^{13}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.

Preparación R2ar: 7-(4-clorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2ar. HRMS calculado para $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; encontrado 246,0427 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (sa, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,78 (md, 1H), 7,61 (md, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,7 (d, 1H).
RMN de ^{13}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.

Preparación R2as: 7-(4-fluorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2as. HRMS calculado para $C_{12}H_8FN_3O$: 229,0651; encontrado 230,0714 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,68 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 126,8, 124,2, 116,4, 103,5.

Preparación R2at: 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2at. HRMS calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; encontrado 255,1243 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,98 (sa, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 2,94 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 125,6, 124,3, 112,7, 102,7, 40,6.

Preparación R2au: 7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y pinacol éster del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2au. HRMS calculado para $C_{17}H_{19}N_5O$: 309,1590; encontrado 310,1674 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,01 (sa, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 3,2 (ma, 4H), 2,51 (ma, 4H), 2,27 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,3, 125,4, 124,2, 115,9, 102,9, 54,8, 48,3, 45,9.

Preparación R2av: 7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-d|pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 4-morfolinofenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2av. HRMS calculado para $C_{16}H_{16}N_4O_2$: 296,1273; encontrado 297,1361 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,01 (sa, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 484,8, 144,3, 125,4, 124,2, 115,7, 103, 66,5.

Preparación R2ax: 7-(4-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ax. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0929 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (sa, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,81 (s, 3H).
RMN de ^{13}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 R2ay: 7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2ay. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O_2$: 295,0569; encontrado 296,0648 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 6,71 (d, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 126,4, 124,1, 122,5, 103,9.

Preparación R2az: 7-[4-(benciloxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 4-benciloxiyodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2az. HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2$: 317,1164; encontrado 318,1243 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,59 (md, 2H), 7,48 (md, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,41 (mt, 2H), 7,35 (mt, 1H), 7,16 (md, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,18 (s, 2H).
RMN de ^{13}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.

Preparación R2ba: 7-(5-metiltiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2ba. HRMS calculado para $C_{11}H_9N_3OS$: 231,0466; encontrado 232,0541 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,76 (cd, 1H), 6,67 (d, 1H), 2,46 (d, 3H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145, 124,2, 123,9, 119,4, 103,9, 15,4.

Preparación R2bb: 7-(5-clorotiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo [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 R2bb. HRMS calculado para $C_{10}H_6N_3OSCl$: 250,9920; encontrado 252,0005 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,28 (sa, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,72 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158,4, 146,8, 145,6, 136,4, 125,5, 124,6, 123,3, 117,5, 109,3, 104,6

Preparación R2bc: 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[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 R2bc. HRMS calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3$: 269,0800; encontrado 270,0881 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,33-4,25 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 124,3, 117,7, 117,6, 113,8, 103,2.

Preparación R2bd: 7-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 3,4-metilendioxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bd. HRMS calculado para $C_{13}H_9N_3O_3$: 255,0644; encontrado 256,0719 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,05

(d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,11 (s, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,5, 118,2, 108,7, 106,5, 103,1, 102,2.

Preparación R2be: 7-(naftalen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 2-naftalenborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2be. HRMS calculado para $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902; encontrado 262,0982 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,14 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,6 (mt, 1H), 7,57 (mt, 1H), 6,74 (d, 1H).
RMN de ^{13}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 R2bf: 7-(3-metilfenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bf. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,098 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,08 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,52 (sa, 1H), 7,49 (md, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,22 (da, 1H), 6,67 (d, 1H), 2,39 (s, 3H).
RMN de ^{13}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.

Preparación R2bg: 7-[3-(trifluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 3-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bg. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279,0620; encontrado 280,0699 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,19 (sa, 1H), 8,18 (sa, 1H), 8,07 (md, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,77 (md, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,73 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,1, 128,3, 124, 123,9, 121, 104,1.

Preparación R2bh: 7-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y pinacol éster del ácido 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)bencenoborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bh. HRMS calculado para $C_{18}H_{21}N_5O$: 323,1746; encontrado 324,1828 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,37/12,2/11,95 (sa, 3H), 8,04 (sa, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (md, 1H), 7,67 (md, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,49 (sa, 2H), 3,8-3,3 (ma, 8H), 2,8 (sa, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 130,3, 130, 127,3, 125,7, 124, 103,9, 58,7, 42,7.

Preparación R2bi: 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bi. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$ 241,0851; encontrado 242,0935 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ (ppm) 12,11 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,64 (ta, 1H), 7,55 (md, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (md, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,58 (s, 2H).
RMN de ^{13}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 R2bj: 7-(3-clorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 1-cloro-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bj. HRMS calculado para $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; encontrado 246,0437 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1H), 8 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,74 (md, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,47 (md, 1H), 6,7 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145, 131,3, 127,2, 124,1, 123,9, 122,9, 104.

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

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 1-fluoro-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bk. HRMS calculado para $C_{12}H_8N_3OF$: 229,0651; encontrado 230,0729 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (sa, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (md, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,71 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 131,4, 130,9, 123,9, 120,2, 114, 111,6. RMN de F^{19} (376,5 MHz, MSM-d6): δ (ppm) -111,7.

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

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bl. HRMS calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; encontrado 255,1229 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (sa, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,93 (md, 1H), 6,74 (md, 1H), 6,65 (d, 1H), 2,95 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,3, 129,9, 124,4, 112,4, 111,4, 108,6, 103,1, 40,5.

Preparación R2bm: 7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bm.
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (sa, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,53 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,27, 7,93 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,96, 8,49 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 4,61 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,61 Hz, 4H).

Preparación R2bo: 7-(3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bo. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0928 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,98 (md, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,82 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,6, 130,4, 124,2, 116,7, 112,9, 110,5, 103,5.

Preparación R2bp: 7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bp. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O_2$: 295,0569; encontrado 296,0651 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,91 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 6,71 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 123,9, 123,2, 119,5, 117,1, 104,1.

Preparación R2bq: 7-[3-(benciloxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2$: 317,1164; encontrado 318,1235 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 7,44 (t, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (md, 1H), 7,05 (md, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,18 (s, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,6, 130,5, 124,1, 116,8, 113,6, 111,4, 103,6, 70.

Preparación R2br: 7-(6-metilpiridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 calculado para $C_{12}H_{10}N_4O$: 226,0855; encontrado 227,0933 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12 (sa, 1H), 8,25 (md, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,25 (md, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,52 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 139,5, 122, 121,8, 113,8, 103,7, 24,4.

Preparación R2bs: 7-(6-metoxipiridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 equiv.), yoduro de cobre(I) (125 mg, 0,65 mmol, 0,1 equiv.), fosfato potásico tribásico (2,76 g, 13 mmol, 2 equiv.), (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano (74 mg, 0,65 mmol, 0,1 equiv.) en PDO (50 ml) se agitó en una atmósfera inerte durante 4 horas a 100 °C. Los materiales inorgánicos se retiraron por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM).

El producto arilado obtenido (920 mg, 3,5 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (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), el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para dar la Preparación R2bs.

HRMS calculado para $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 242,0804; encontrado 243,0884 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,21 (sa, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,94 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (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)-3*H*,4*H*,7*H*-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 calculado para $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902; encontrado 262,0984 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,61 (md, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,51 (mt, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,77 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (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-fenil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y yodobenceno como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bu. HRMS calculado para $C_{12}H_9N_3O$: 211,0746; encontrado 212,083 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,69 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,6, 137,8, 129,7, 127,4, 124,6, 124,1, 109,8, 103,6.

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

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 2-metilfenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bv. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,098 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12 (sa, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 2,01 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,9, 148,2, 144,4, 136,9, 135,6, 131,2, 129,2, 128,5, 127,1, 125,3, 108,6, 102,9, 17,9.

Preparación R2bw: 7-(2-clorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 2-clorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bw. HRMS calculado para $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; encontrado 246,0437 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,06 (sa, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73-7,48 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 6,68 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 125,4, 102,2.

Preparación R2bx: 7-(2-fluorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a u ácido 2-fluorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bx. HRMS calculado para $C_{12}H_8N_3OF$: 229,0651; encontrado 230,0730 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,09 (sa, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,7 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 130,6, 129,6, 125,4, 125,3, 117, 103,5.

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

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y dimetil[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina como reactivos, se obtuvo la Preparación R2by. HRMS calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; encontrado 255,1237 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12 (sa, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (md, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,13 (md, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 2,36 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 130,1, 129,4, 125,5, 121,1, 119, 102,9, 42,4.

Preparación R2bz: 7-(2-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-d|pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido 2-metoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2bz. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,092 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,96 (sa, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (md, 1H), 7,24 (md, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,74 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,2, 130,2, 129,3, 126, 120,8, 113,1, 102,4.

Preparación R2ca: 7-(piridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ca. HRMS calculado para $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,29 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,06 (sa, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 6,7 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104. RMN de ^{15}N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

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

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y ácido piridin-3-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cb. HRMS calculado para $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,29 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,06 (sa, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 6,7 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.
RMN de ^{15}N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

Preparación R2cc: 7-(tiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2cc. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_3OS$: 217,0310; encontrado 218,0384 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,2 (sa, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,5, 147,2, 145,3, 138,7, 126, 124,3, 122,8, 119,2, 109,4, 104,2.

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

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y pinacol éster del ácido piridin-4-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cd. HRMS calculado para $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; encontrado 213,0773 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 12,31 (sa, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 6,76 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 151,3, 145,6, 122,8, 117,3, 105.

Preparación R2ce: 7-(furan-3-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furano como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ce. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_3O_2$: 201,0538; encontrado 202,0617 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,13 (sa, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8 (d, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147,1, 145, 143,9, 133,8, 126, 123, 109,6, 106,5, 103,8.

Preparación R2cf: 7-(tiofen-3-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 2, partiendo de la Preparación R1a y pinacol éster del ácido tiofeno-3-borónico como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cf. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_3OS$: 217,0310; encontrado 218,0390 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,14 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,66 (d, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147, 144,8, 136,3, 127, 123,8, 123,3, 115,1, 109,5, 103,5.

Preparación R2cg: 7-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 4-yodo-1-metil-1*H*-imidazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2cg. HRMS calculado para $C_{10}H_9N_5O$: 215,0807; encontrado 216,0879 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 9,24-7,3 (sma, 3H), 7,51 (d, 1H), 6,72 (sa, 1H), 3,77 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 121,7, 103,5, 35.
RMN de ^{15}N (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 153.

Preparación R2ch: 7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-d|pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ch. HRMS calculado para $C_{10}H_9N_5O$: 215,0807; encontrado 216,0889 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (sa, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,89 (s, 3H).
RMN de ^{13}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 R2ci: 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 3, partiendo de la Preparación R1b y 1-(difluorometil)-4-yodo-1H-pirazol como reactivos, se obtuvo la Preparación R2ci. HRMS calculado para $C_{10}H_7F_2N_5O$: 251,0619; encontrado 252,0682 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (sa, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,69 (d, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,2, 136,2, 123,2, 121,3, 111, 104.

Preparación R2cj: 7-(pirimidin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

La Preparación R1b (300 mg, 2,011 mmol, 1 equiv.), 2-cloropirimidina (2,413 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 anhidro (417 mg, 3,017 mmol, 1,5 equiv.) se calentaron en DMF (10 ml) a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar 4-metoxi-7-pirimidin-2-il-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina.

Después, el producto obtenido (0,633 mmol, 1 equiv.), una solución acuosa 1 M de HCl (3 ml) y PDO (60 ml) se agitaron a 100 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MCN, gradiente) para dar la Preparación R2cj. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_5O$: 213,0651; encontrado 214,0735 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,19 (sa, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,71 (d, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 159,7, 158,7, 156, 148,1, 145,2, 123,3, 120,1, 111,4, 104,5.

Preparación R2ck: 7-(1,3-tiazol-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 calculado para $C_9H_6N_4OS$: 218,0262; encontrado 219,0335 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MeCN-d3) δ ppm 8,5 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,51 (d, 1H).
RMN de ^{13} (125 MHz, MeCN-d3) δ ppm 154,5, 137,9, 116,8, 114,8, 104,2.

Preparación R2cl: 7-(1H-indol-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

La Preparación R1b (1,74 g, 11,67 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro sódico (disp. al 60 %, 1,87 g, 46,67 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,11 g, 18,67 mmol) a la mezcla de reacción, 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 y se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se disolvió en MSM y se purificó por CL preparativas (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Una parte del compuesto de *N*-amino resultante (500 mg, 3,05 mmol) se disolvió en PDO (5 ml) y se añadió 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (454 ml, 462 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 115 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de HCl (5 N, 2 ml) y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2cl. HRMS calculado para $C_{14}H_{10}N_4O$: 250,0854; encontrado 250,2000 [(forma M)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,22 (sa, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,5, 147,9, 145,9, 137, 129,7, 126,3, 125,4, 123,5, 121,5, 121,5, 109, 107, 102,3, 101,8.

Preparación R2cm: 7-(1H-pirrol-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

La Preparación R1b (1,74 g, 11,67 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro sódico (disp. al 60 %, 1,87 g, 46,67 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,11 g, 18,67 mmol) a la mezcla de reacción, 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 $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se disolvió en MSM y se purificó por CL preparativas (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Una parte del compuesto de *N*-amino resultante (500 mg, 3,05 mmol) se disolvió en PDO (5 ml) y se añadió 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (454 ml, 462 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 115 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de HCl (5 N, 2 ml) y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

A una parte del compuesto resultante (63 mg, 0,294 mmol) se añadió PDO (25 ml) y una solución acuosa de HCl (1 N, 1,3 ml) y se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2cm. HRMS calculado para $C_{10}H_8N_4O$: 200,0698; encontrado 201,0770 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,18 (sa, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,21 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,4, 147,4, 145,8, 125,1, 122,8, 108, 106,7, 101,1.

Preparación R2de: 6-metil-7-fenil-3*H*-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). Este producto en bruto (450 mg, 2 mmol) se disolvió en THF (18 ml) agitado a -78 ºC, y después se añadió la solución de LDA (1,8 M, 1,7 ml, 3 mmol). Después de una hora de agitación a -78 ºC, 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) y se evaporó en 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 cc. de HCl (330 µl, ~12,2 M, 4 mmol) y PDO (5 ml) y se agitó a 100 ºC durante 2 horas. Después de completarse 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 calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,0985 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 11,94 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,55 (mt, 2H), 7,49 (mt, 1H), 7,4 (md, 2H), 6,41 (d, 1H), 2,17 (d, 3H).
RMN ^{13}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 R2df: 9-metil-3*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-4-ona

La Preparación R1b (500 mg, 3,06 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (810 mg, 6,13 mmol, d= 1,02, 795 µl) en PDO (5 ml) se calentaron hasta 100 ºC durante 102 horas, después se añadió una solución acuosa 1 N de HCl (5 ml). La mezcla se disolvió en DMF y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2df. HRMS calculado para $C_{11}H_9N_3O$: 199,0746; encontrado 200,0827 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 12,33 (sa, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,63 (md, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,29 (td, 1H), 3,86 (s, 3H)
RMN ^{13}C (125 MHz, MSM-d6): δ ppm 158,5, 153,5, 148,1, 137, 124,6, 122, 121,8, 121, 110,7, 100,1, 28,5

Preparación R2dg: 6,8-dimetilpirimido[5,4-b]indolizin-4(3H)-ona

La Preparación R1b (1,74 g, 11,67 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente hidruro sódico (disp. al 60 %, 1,87 g, 46,67 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,11 g, 18,67 mmol) a la mezcla de reacción, 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 $MgSO_4$ y se evaporaron.

Una parte del compuesto de *N*-amino resultante (300 mg, 1,83 mmol) y acetilacetona (206 µl, 201 mg, 2,01 mmol) se disolvieron en 5 ml de ácido acético y se calentaron hasta 120 ºC durante 2,5 horas, después se añadió TFA (5 ml). La mezcla se calentó a 120 ºC durante 18 horas. Después, se añadieron agua (1 ml) y metanol (10 ml) y la solución se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), para dar la Preparación R2dg. HRMS calculado para $C_{11}H_{10}N_4O$: 214,0855; encontrado 215,0935 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 8 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,45 (d, 3H), 2,44 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 159,7, 152,5, 143,4, 141,2, 138,9, 127,7, 115,5, 109,8, 91,2, 21,9, 17,4.

Preparación R2dh: 6-cloro-7-fenil-3*H*-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). El producto bruto (394 mg, 1,75 mmol) se disolvió en THF (14 ml) agitado a -78 ºC, y después se añadió la solución de LDA (1,8 M, 1,2 ml, 2,16 mmol). Después de una hora de agitación a -78 ºC, 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 evaporó en 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 cc. de HCl (82 µl, ~12,2 M, 1 mmol) y PDO (5 ml) y se agitó a 100 ºC durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente. La suspensión formada se filtró y el sólido del filtro se lavó con agua y se secó para dar la Preparación R2dh. HRMS calculado para $C_{12}H_8N_3OCl$: 245,0356; encontrado 246,043 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,6-7,52 (m, 5H), 6,78 (s, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 157,6, 148,2, 145,3, 101,6.

Preparación R2di: 6-yodo-7-metil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Una solución agitada de la Preparación R1a (8 g, 52,1 mmol) en DMF abs. (50 ml) se enfrió a 0 ºC, después se añadió hidruro sódico (3,13 g, disp. al 60 % en aceite mineral, 78,2 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó durante 20 minutos a t.a. en una atmósfera de Ar. Se añadió yoduro de metilo (8,2 g, 57,2 mmol, d=2,28, 3,6 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1,5 horas a t.a. La mezcla se vertió en agua (50 ml) para dar un compuesto sólido, que se retiró por filtración.

Una parte del compuesto sólido resultante (500 mg, 2,98 mmol) se disolvió en 5 ml de THF abs. y se enfrió a -78 °C. Después, se añadió gota a gota LDA 2 M (1,7 ml, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió yoduro (757 mg, 2,98 mmol). La solución se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 22 horas. Finalmente, se añadieron 5 ml de agua y se formó un compuesto sólido, que se retiró por filtración, para dar la Preparación R2di. HRMS calculado para $C_7H_6IN_3O$: 274,9556; encontrado 275,9634 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,64 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 157,3, 149,1, 144,2, 111,4, 110,3, 80,4, 33,2.

Preparación R2dj: 5-fluoro-7-metil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 1, partiendo de 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (en lugar de la Preparación R1a) y yodometano como agente de alquilación, se obtuvo la Preparación R2dj. HRMS calculado para $C_7H_6FN_3O$: 167,0495; encontrado 168,0574 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,97 (sa, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,64 (s, 3H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 156,9, 144,6, 144,4, 143,1, 108,1, 97,0, 31,6.

Preparación R2dk: 3,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirimido[5,4-b]pirrolizin-4-ona

Etapa 1: 4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

En un matraz esférico de dos bocas y 100 ml precalentado, equipado con una barra de agitación y una entrada de gases, se disolvió la Preparación R1b (2,0 g, 11,4 mmol) en THF abs. (45 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (0,85 g, 3 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió SEM-C1 (3,55 ml, 1,5 equiv.) mediante una jeringa. Se formaron una solución de color amarillo y un precipitado de color blanco. La mezcla se dejó calentar a t.a., mientras el color se desvanecía. Después de perder el color, la reacción se interrumpió con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EEO (3 x 30 ml) y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (hexano:EEO = 20:1-9:1) para dar el producto del título en forma de un líquido amarillento.

Etapa 2: 6-yodo-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina

En un matraz esférico de tres bocas y 250 ml precalentado, equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de gases, se añadió THF abs. (30 ml) y diisopropilamina (2,7 ml, 1,5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C se añadió n-BuLi (8,0 ml, 1,5 equiv.) y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió lentamente 4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3,64 g, 13,05 mmol, 1 equiv.) disuelta en THF abs. (100 ml) durante 30 minutos y se continuó agitando durante 1 hora. A continuación, se añadió lentamente yodo (3,95 g, 1,2 equiv.) disuelto en THF abs. (35 ml) y se agitó durante 3 horas más. Después, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Se añadió salmuera (500 ml) y la solución se extrajo tres veces con EEO (150 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (hexano:EEO - 9:1) para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco amarillento.

Etapa 3: 6-yodo-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

En una bomba Schlenk de 100 ml, se disolvió 6-yodo-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (4,72 g, 11,65 mmol) en THF (50 ml). A la solución se añadió TBAF.$3H_2O$ (11,34 g, 3 equiv.) con tamices moleculares 4Å. La mezcla se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. Al aceite de color pardo resultante, se añadió agua y precipitó un polvo de color blanquecino. El precipitado se filtró, se lavó con agua y MeCN (3 x 10 ml). Después de secarse, el producto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanquecino.

Etapa 4: 7-alil-6-yodo-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

En un matraz esférico de dos bocas y 100 ml precalentado, equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de gases, se disolvió 6-yodo-4-metoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (900 mg, 3,27 mmol) en THF abs. (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió trifenilfosfina (1,048 g, 1,2 equiv.). Después, con agitación continua, se midió alcohol alílico (232 mg, 1,2 equiv.) en mediante una jeringa. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota aza-dicarboxilato de diisopropilo (808 mg, 1,2 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se controló con TLC. Tras completarse, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EEO = 10:1) para dar el producto del título en forma de cristales de color blanco.

Etapa 5: 4-metoxi-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizina

En una bomba Schlenk de 100 ml precalentada, se midió 7-alil-6-yodo-4-metoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidina (1,60 g,

5,1 mmol) y se disolvió en THF abs. (50 ml). Se midió 9-borabiciclo[3,3,1]nonano (1,87 g, 3 equiv.) en una caja de guantes de doble colector, se disolvió en THF abs. (30 ml) y se añadió en la bomba Schlenk mediante una jeringa a 0 °C. La reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante una noche. Después, se midieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (366 mg, 0,1 equiv.) y K_2CO_3 (4,93 g, 7 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron a la solución. La mezcla se calentó a 85 °C durante 4 horas. Tras completarse, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EEO = 3:1) para dar el producto del título en forma de un sólido de color rojo oscuro.

Etapa 6: Preparación R2dk

La metoxipirrolizina resultante obtenida en la Etapa 5 anterior (69,7 mg, 0,37 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (155 mg, 3,7 mmol) se diluyeron en la mezcla de PDO (2 ml) y agua (2 ml) y se agitaron a 110 °C durante 40 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó, se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2dk. MS calculado para $C_9H_9N_3O$: 175,07; encontrado 175,2 [forma $(M+H)^+$ EI].

Preparación R2dl: 6,7,8,9-tetrahidro-3*H*-pirimido[5,4-6]indolizin-4-ona

Etapa 1: 7-(but-3-en-1-il)-6-yodo-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

En un matraz esférico de 100 ml, se disolvió 6-yodo-4-metoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (obtenida en la Etapa 3 de la Preparación R2dk, 1,99 g, 7,23 mmol) en DMSO (70 ml) y se añadió KOH (690 mg, 1,7 equiv.). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos, después se añadió bromuro de homoalilo (2,15 ml, 3 equiv.) a 0 °C. Después de calentar a t.a., la mezcla se agitó hasta que se completó. Tras completarse, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EEO (3 x 120 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano:EEO = 20:1-5:1) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: 4-metoxi-3,4,6,7,8,9-hexahidropirimido[5,4-b]indolizina

Se disolvió 7-but-3-enil-6-yodo-4-metoxi-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (164 mg, 0,5 mmol) en THF (2 ml) en un tubo Schlenk en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 9-borabiciclo[3,3,1]nonano (305 mg, 2,5 mmol) en una solución de THF (5 ml) mediante una jeringa y se agitó durante una noche a t.a. Se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (75 mg, 0,1 mmol) y K_2CO_3 (967 mg, 7 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 horas a 80 °C. Después, la mezcla de reacción se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano-EEO=3-1).

Etapa 3: Preparación R2dl

La metoxiindolizina resultante obtenida en la Etapa 2 anterior (104 mg, 0,51 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (215 mg, 5,1 mmol) se diluyeron en una mezcla de PDO (2 ml) y agua (2 ml) y se agitaron a 110 °C durante 40 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó, se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R2dl. MS calculado para $C_{10}H_{11}N_3O$: 189,09; encontrado 190 [forma $(M+H)^+$ EI].

Preparación R3a: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3a. HRMS calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_3$: 435,2270; encontrado 436,2345 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,91/11,9 (sa, 1H), 9,36/8,86 (da+ca, 2H), 8,03/7,97 (s, 1H), 7,32-7,11 (m, 5H), 7,06/7,04 (dd, 1H), 6,47/6,43 (dd, 1H), 4,09-2,6 (m, 12H), 1,96-0,62 (m, 6H).

Preparación R3b: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2b como reactivo, se obtuvo la Preparación R3b en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_3$: 449,2427; encontrado 450,2517 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,72 (da/ca, 2H), 8,02/8,07 (s, 1H), 7,34-7,11 (m, 5H), 7,11/7,13 (d, 1H), 6,45/6,48 (d, 1H), 4,01/3,73 (d/s, 1H), 4,00-0,58 (m, 16H), 3,89 (d, 2H), 3,71 (s, 3H).

Preparación R3c: 7-etil-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2c como reactivo, se obtuvo la Preparación R3c en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{26}H_{33}N_5O_3$: 463,2583; encontrado 464,2654 [forma $(M+H)^+$].

RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,72 (da/ca, 2H), 8,01/8,07 (s, 1H), 7,33-7,09 (m, 5H), 7,18/7,19 (d, 1H), 6,45/6,49 (d, 1H), 4,13/4,15 (c, 2H), 4,01/3,73 (d/s, 1H), 4,00-0,58 (m, 16H), 3,89 (d, 2H), 1,34/1,35 (t, 3H).

Preparación R3d: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(propan-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2d como reactivo, se obtuvo la Preparación R3d. HRMS calculado para $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 477,274; encontrado 478,2819 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,4/8,89 (da+ca, 1 + 1H), 8,08/8,03 (s/s, 1H), 7,32-7,09 (m, 5H), 7,27/7,25 (d/d, 1H), 6,51/6,47 (d/d, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,05-0,6 (m, 16H), 3,48/3,43 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,43 (d, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,4, 121,1/121, 102,3/102,2, 46,4, 42,6/42,4, 41/40,6, 23,1.

Preparación R3e: 6-[3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-4-oxo-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

Usando el Procedimiento General 15, partiendo de la Preparación R3bs como reactivo, se obtuvo la Preparación R3e en forma de la base libre. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_4$: 528,2485; encontrado 529,2567 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,17/8,13 (s/s, 1H), 7,87/7,86 (d/d, 1H), 7,83/7,8 (d/d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,26-6,99 (m, 5H), 6,71/6,68 (d/d, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,85 (sa, 1H), 4,12-0,75 (m, 16H), 3,21/3,15 (t/t, 1H), 2,86 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,4, 142, 122,2, 107,9, 107,1, 103,9/103,8, 46,4/46,3, 43,4/42,9.

Preparación R3g: 7-ciclopropil-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)- 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2g como reactivo, se obtuvo la Preparación R3g en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{27}H_{33}N_5O_3$: 475,2583; encontrado 476,2668 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,26/8,78 (da+ca, 2H), 8,12-6,38 (m, 8H), 4,05-0,62 (m, 23H).

Preparación R3h: 7-ciclobutil-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)- 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2h como reactivo, se obtuvo la Preparación R3h. HRMS calculado para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489,274; encontrado 490,2796 (forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,92 (sma, 2H), 8,06/8,01 (s/s, 1H), 7,43/7,4 (d/d, 1H), 7,34-7,08 (m, 5H), 6,53/6,49 (d/d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,08-0,55 (m, 16H), 3,47/3,42 (m/m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,5/2,38 (m+m, 4H), 1,82 (m, 2H)
RMN de ^{13}C (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,6/147,5, 122/121,9, 102,5/102,4, 48,5, 42,6/42,5, 41/40,6, 31, 14,8

Preparación R3k: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2k como reactivo, se obtuvo la Preparación R3k en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 532,3162; encontrado 267,1658 [forma $(M+2H)^{2+}$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 10,87/10,67 (sa, 1H), 9,29/8,8 (ca+da, 2H), 8,13/8,08 (s, 1H), 7,35-7,11 (m, 5H), 7,14/7,12 (d, 1H), 6,57/6,53 (d, 1H), 4,82 (sa, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,08-2,61 (m, 16H), 2,78 (d, 3H), 2,47-1,96 (m, 4H), 1,95-0,59 (m, 6H).

Preparación R3m: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(prop-2-in-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2m como reactivo, se obtuvo la Preparación R3m en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{27}H_{31}N_5O_3$: 473,2427; encontrado 474,2502 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,32/8,83 (da+ca, 2H), 8,12/8,06 (s, 1H), 7,33-7,12 (m, 12H), 7,33-7,12 (m, 5H), 7,22/7,2 (d, 1H), 6,55/6,51 (d, 1H), 5/4,98 (d, 2H), 3,44/3,43 (t, 1H), 1,92-0,62 (m, 6H).

Preparación R3n: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(2-metilpropil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2n como reactivo, se obtuvo la Preparación R3n en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{37}N_5O_3$: 491,2896; encontrado 492,2963 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,3/8,81 (da+ca, 2H), 8,07/8,01 (s, 1H), 7,33-7,12 (m, 5H), 7,15/7,13 (d, 1H), 6,49/6,46 (d, 1H), 4,05-2,61 (m, 14H), 2,12 (m, 1H), 1,92-0,61 (m, 6H), 0,84/0,83 (d, 6H).

Preparación R3o: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2o como reactivo, se obtuvo la Preparación R3o en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: 517,2301; encontrado 518,2386 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,67 (ca+da, 2H), 8,16-6,55 (m, 8H), 5,15-0,6 (m, 20H), 4,87 (sa, 1H).

Preparación R3p: 7-(2,2-difluoroetil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2p como reactivo, se obtuvo la Preparación R3p en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_5O_3$: 499,2395; encontrado 500,2485 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,8 (da+ca., 2H), 8,12/8,07 (s/s, 1H), 7,36-7,11 (m, 5H), 7,18/7,17 (d/d, 1H), 6,57/6,53 (d/d, 1H), 6,39 (mt, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,07-0,6 (m, 16H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 125,2, 114,4, 102,9/102,8, 46,1, 42,6/42,4, 41/40,6.

Preparación R3q: 7-(ciclopropilmetil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2q como reactivo, se obtuvo la Preparación R3q en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489,2740; encontrado 490,2817 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,68 (ca+da, 2H), 8,06/8 (s, 1H), 7,34-7,1 (m, 5H), 7,23/7,21 (d, 1H), 6,5/6,46 (d, 1H), 4,07-2,6 (m, 14H), 1,92-0,63 (m, 7H), 0,54-0,35 (m, 4H).

Preparación R3r: 7-(ciclobutilmetil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2r como reactivo, se obtuvo la Preparación R3r en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 503,2896; encontrado 504,2957 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,45/8,92 (ca+da), 8,09/8,03 (s, 1H), 7,34-7,08 (m, 5H), 7,15/7,13 (d, 1H), 6,47/6,44 (d, 1H), 4,19-2,59 (m, 15H), 2,02-0,56 (m, 12H).

Preparación R3s: 7-(buta-2,3-dien-1-il)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2s como reactivo, se obtuvo la Preparación R3s en forma de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{33}N_5O_3$: 487,2583; encontrado 488,2657 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,8 (da+ca, 2H), 8,09/8,03 (s, 1H), 7,34-7,11 (m, 5H), 7,15/7,14 (d, 1H), 6,51/6,47 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,06-2,63 (m, 12H), 1,94-0,6 (m, 6H).

Preparación R3t: 7-[3-(dimetilamino)propil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2t como reactivo, se obtuvo la Preparación R3t en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{40}N_6O_3$: 520,3162; encontrado 261,1666 [forma $(M+2H)^{2+}$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 10,53 (sa, 1H), 9,33/8,83 (sa+ma, 2H), 8,13/8,07 (s/s, 1H), 7,36-7,14 (m, 5H), 7,23/7,21 (d/d, 1H), 6,53/6,5 (d/d, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,06-0,55 (m, 16H), 3,48/3,43 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,72/2,71 (s/s, 6H), 2,17 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,9/147,8, 124,4/124,3, 102,4, 54,4, 42,6/42,4, 42,5, 42, 41/40,6, 25,6.

Preparación R3u: 7-(2-fluoroetil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2u como reactivo, se obtuvo la Preparación R3u en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{31}FN_5O_3$: 468,2411; encontrado 482,2555 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,71 (m+m, 2H), 8,08/8,03 (s, 1H), 7,34-7,11 (m, 5H), 7,2/7,18 (d, 1H), 6,53/6,49 (d, 1H), 4,82 (sa, 1H), 4,76 (dt, 2H), 4,44 (dt, 2H), 4,11-2,6 (m, 12H), 1,95-0,6 (m, 6H).

Preparación R3v: 7-[2-(dimetilamino)etil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2v como reactivo, se obtuvo la Preparación R3v en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{38}N_6O_3$: 506,3005; encontrado 254,1581 [forma $(M+2H)^{2+}$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 10,48 (sa, 1H), 9,27/8,8 (sa+ma, 2H), 8,16/8,11 (s/s, 1H), 7,37-7,16 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 6,57/6,54 (d/d, 1H), 4,9 (sma, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,13-0,55 (m, 16H), 3,51 (m, 2H), 3,48/3,43 (ma/ma, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,8/2,79 (d/d, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,1, 124,4, 103, 55,9, 42,9, 42,6/42,4, 41/40,6, 39,6.

Preparación R3w: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(2-hidroxietil)-3*H*,4*H*,7*H*-

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

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2w como reactivo, se obtuvo la Preparación R3w. RMN de ^{1}H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,05/7,99 (s/s, 1H), 7,27-7,02 (m, 5H), 7,16/7,14 (d/d, 1H), 6,47/6,45 (d/d, 1H), 4,94/4,93 (t/t, 1H), 4,83/4,8 (s/s, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,06-0,72 (m, 16H), 3,71 (m, 2H), 3,2/3,15 (m/m, 1H), 2,86 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,4, 125,1, 101,8/101,7, 60,6, 47,3, 46,5/46,4, 43,4.

Preparación R3x: 7-[(4-clorofenil)metil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2x como reactivo, se obtuvo la Preparación R3x en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,2350; encontrado 560,2418 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,04/8,63 (da+ca, 2H), 8,07/8,02 (s, 1H), 7,44-7,07 (m, 9H), 7,26/7,24 (d, 1H), 6,54/6,5 (d, 1H), 5,34/5,33 (s, 2H), 4,81 (sa, 1H), 4,04-2,61 (m, 12H), 1,92-0,61 (m, 6H).

Preparación R3y: 7-[(3-clorofenil)metil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2y como reactivo, se obtuvo la Preparación R3y en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,2350; encontrado 560,2432 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,1/8,67 (da+ca, 2H), 8,09/8,03 (s, 1H), 7,4-7,08 (m, 9H), 7,29/7,27 (d, 1H), 6,55/6,52 (d, 1H), 5,35/5,34 (s, 2H), 4,83 (sa, 1H), 4,05-2,62 (m, 12H), 1,91-0,61 (m, 6H).

Preparación R3z: 7-bencil-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)- 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2z como reactivo, se obtuvo la Preparación R3z en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2740; encontrado 526,2822 [forma (M+H)].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,31/8,82 (da+ca, 2H), 8,1/8,05 (s, 1H), 7,36-7,09 (m, 10H), 7,25/7,22 (d, 1H), 6,53/6,5 (d, 1H), 5,34/5,33 (s, 2H), 4,05-2,63 (m, 12H), 1,92-0,62 (m, 6H).

Preparación R3aa: 7-[(2-clorofenil)metil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2aa como reactivo, se obtuvo la Preparación R3aa en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,2350; encontrado 560,2429 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,12/8,68 (da+ca, 2H), 8,07/8,01 (s, 1H), 7,54-6,76 (m, 9H), 7,2/7,18 (d, 1H), 6,56/6,55 (d, 1H), 5,44/5,43 (s, 2H), 4,86/4,85 (s, 1H), 4,06-2,61 (m, 12H), 1,91-0,62 (m, 6H).

Preparación R3ac: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ac como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ac en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_6$: 601,2900; encontrado 602,2960 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,55/9,01 (ca+da, 2H), 8,16/8,12 (s, 1H), 7,54/7,51 (d, 1H), 7,36-7,14 (m, 5H), 7,01/6,99 (s, 2H), 6,7/6,67 (d, 1H), 4,95 (sa, 1H), 4,1-2,61 (m, 12H), 3,83 (s, 6H), 3,7 (s, 3H), 1,98-0,62 (m, 6H).

Preparación R3ad: 7-(3,5-diclorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ad como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ad en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_3Cl_2$: 579,1804; encontrado 580,1891 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,06/8,65 (da+ca, 2H), 8,18/8,14 (s, 1H), 7,98/7,97 (d, 2H), 7,71/7,68 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,34-7,14 (m, 5H), 6,77/6,73 (d, 1H), 4,88 (sa, 1H), 4,12-2,62 (m, 12H), 1,96-0,62 (m, 6H).

Preparación R3ae: 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ae como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ae en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575,2299; encontrado 576,2382 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,83 (sa, 2H), 8,15/8,1 (s, 1H), 7,64/7,62 (d, 1H), 7,51/7,5 (t, 1H), 7,36/7,34 (t, 1H), 7,36-7,12 (m, 5H), 7,09 (t, 1H), 6,74/6,7 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,11-2,62 (m, 12H), 3,85 (s, 3H), 1,94-0,62 (m, 6H).

Preparación R3af: 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-

3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2af como reactivo, se obtuvo la Preparación R3af en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571,2795; encontrado 572,2881 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,68 (ca+da, 2H), 8,12/8,07 (s, 1H), 7,57/7,55 (d, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,93/6,91 (d, 2H), 6,71/6,67 (d, 1H), 6,56/6,55 (t, 1H), 4,86 (sa, 1H), 4,09-2,62 (m, 12H), 3,81 (s, 6H), 1,94-0,64 (m, 6H).

Preparación R3ag: 7-(3,4-diclorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ag como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ag en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}Cl_2N_5O_3$: 579,18042; encontrado 580,1870 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,71 (ca+da, 2H), 8,2-7,79 (m, 3H), 8,17/8,13 (s, 1H), 7,65/7,63 (d, 1H), 7,35-7,12 (m, 5H), 6,76/6,72 (d, 1H), 4,85 (sa, 1H), 4,11-2,61 (m, 12H), 1,95-0,6 (m, 6H).

Preparación R3ah: 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ah como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ah en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_3FCl$: 563,2100; encontrado 564,2181 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,08/8,66 (ma/ma, 2H), 8,16/8,12 (s, 1H), 7,98/7,97 (dd, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65/7,63 (d, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,26-7,2 (m, 2H), 7,17 (ta, 1H), 6,77/6,73 (d, 1H), 4,86 (sma, 1H), 4,12-0,58 (16H), 4,05/3,94/3,67 (d/s, 2H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158,3, 157,7, 148,7/148,6, 146,7/146,6, 131,6, 129/128,9, 128,3/128,1, 127,7, 124,1, 121, 112,7, 109,3/109,2, 104,5, 69,4, 53,6/53,3.

Preparación R3ai: 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ai como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ai en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575,2230; encontrado 576,2382 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,89 (sa, 2H), 8,14/8,06 (s, 1H), 7,62/7,6 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,51/7,5 (d, 1H), 7,38/7,36 (dd, 1H), 7,35-7,13 (m, 5H), 6,75/6,71 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,11-2,6 (m, 12H), 3,93 (s, 3H), 1,95-0,6 (m, 6H).

Preparación R3aj: 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2aj como reactivo, se obtuvo la Preparación R3aj en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}FN_5O_4$: 559,2595; encontrado 560,2638 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,7 (da+ca, 1 + 1H), 8,12/8,07 (s/s, 1H), 7,55/7,53 (d/d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,35-7,14 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 6,73/6,69 (d/d, 1H), 4,65-0,6 (m, 16H), 3,91 (s, 3H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,4/148,3, 124,8/124,7, 116,8, 116,6, 110,8, 103,7, 56,8, 42,6/42,5, 41/40,6.

Preparación R3ak: 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ak como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ak en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571,2795; encontrado 572,2892 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,69 (da+ca, 2H), 8,09/8,04 (s, 1H), 7,48/7,46 (d, 1H), 7,35-7,06 (m, 8H), 6,69/6,68 (d, 1H), 4,86 (sa, 1H), 4,11-2,6 (m, 12H), 3,81 (s, 6H), 1,96-0,62 (m, 6H).

Preparación R3am: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(4-metilfenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2am como reactivo, se obtuvo la Preparación R3am en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2734; encontrado 526,2816 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,31/8,82 (da+ca, 2H), 8,11/8,06 (s, 1H), 7,6/7,58 (m, 2H), 7,49/7,46 (d, 1H), 7,35/7,34 (m, 2H), 7,32-7,11 (m, 5H), 6,71/6,67 (d, 1H), 4,81 (sa, 1H), 4,11-2,61 (m, 12H), 2,37 (s, 3H), 1,94-0,61 (m, 6H).

Preparación R3an: 4-[3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-4-oxo-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]benzonitrilo

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2an como reactivo, se obtuvo la Preparación R3an en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_6O_3$: 536,2536; encontrado 537,2599 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,19/8,73 (da+ca, 2H), 8,18/8,14 (s/s, 1H), 8,12-8 (m, 4H), 7,71/7,69 (d/d, 1H), 7,35-7,13 (m, 5H), 6,8/6,76 (d/d, 1H), 4,85 (sma, 1H), 4,15-0,6 (m, 16H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).

Preparación R3ao: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ao como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ao en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_3F_3$: 579,2457; encontrado 580,2529 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,7 (sa+sa, 2H), 8,17/8,12 (s/s, 1H), 8,05/8,04 (d/d, 2H), 7,94/7,93 (d/d, 2H), 7,68/7,66 (d/d, 1H), 7,35-7,12 (m, 5H), 6,79/6,75 (d/d, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,2-0,59 (m, 16H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).

Preparación R3ap: 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ap como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ap en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_3$: 561,2551; encontrado 562,2636 [forma (M+H)]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,68 (da+ca, 2H), 8,14/8,09 (s, 1H), 7,93/7,91 (m, 2H), 7,76/7,75 (m, 2H), 7,62/7,6 (d, 1H), 7,34-7,12 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 6,77/6,73 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,11-2,61 (m, 12H), 1,93-0,64 (m, 6H).

Preparación R3aq: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2aq como reactivo, se obtuvo la Preparación R3aq en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2787 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,74 (da+ca, 1 + 1H), 8,11/8,06 (s/s, 1H), 7,67/7,65 (dm/dm, 2H), 7,51/7,48 (d/d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34-7,1 (m, 5H), 6,72/6,68 (d/d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,08-0,61 (m, 16H), 3,48/3,43 (m/m, 1H), 3,21 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,3/148,2, 127,8, 124,4, 124,2, 103,8, 62,8, 42,6/42,5, 41/40,6.

Preparación R3ar: 7-(4-clorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ar como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ar en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; encontrado 546,2288 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,38/8,87 (sa, 2H), 8,24-6,62 (m, 12H), 4,13-0,58 (m, 18H).

Preparación R3as: 7-(4-fluorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2as como reactivo, se obtuvo la Preparación R3as en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_5O_3F$: 529,2489; encontrado 530,2563 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,05/8,64 (da+ca, 2H), 8,11/8,06 (s, 1H), 7,76/7,75 (m, 2H), 7,52/7,5 (d, 1H), 7,41/7,4 (m, 2H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,73/6,69 (d, 1H), 4,84 (sa, 1H), 4,1-2,65 (m, 12H), 1,95-0,63 (m, 6H).

Preparación R3at: 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2at como reactivo, se obtuvo la Preparación R3at en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554,3005; encontrado 555,3076 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,15/8,71 (da+ca, 2H), 8,07/8,02 (s, 1H), 7,52 (ma, 2H), 7,41/7,38 (d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 6,99 (sa, 2H), 6,68/6,64 (d, 1H), 4,07-2,62 (m, 12H), 2,99 (s, 6H), 1,93-0,64 (m, 6H).

Preparación R3ax: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(4-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ax como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ax en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2782 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,74 (da+ca, 2H), 8,09/8,04 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,44/7,42 (d, 1H), 7,33-7,12 (m, 5H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,69/6,65 (d, 1H), 4,85 (sa, 1H), 4,07-2,63 (m, 12H), 3,82/3,75 (s, 3H), 1,95-

0,61 (m, 6H).

Preparación R3ay: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ay como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ay en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595,2407; encontrado 596,2494 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,08/8,66 (sa, 2H), 8,13/8,08 (s, 1H), 7,93-7,53 (m, 4H), 7,59/7,57 (d, 1H), 7,36-7,12 (m, 5H), 6,75/6,72 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,14-2,59 (m, 12H), 1,95-0,63 (m, 6H).

Preparación R3az: 7-[4-(benciloxi)fenil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2az como reactivo, se obtuvo la Preparación R3az en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617,3002; encontrado 618,3083 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,12/8,68 (sa+sa, 2H), 8,08/8,03 (s, 1H), 7,6/7,58 (m, 2H), 7,51-7,11 (m, 10H), 7,45/7,42 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,69/6,65 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,1-2,6 (m, 12H), 1,95-0,61 (m, 6H).

Preparación R3ba: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(5-metiltiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ba como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ba en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; encontrado 532,2361 [forma (M+H)]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,05/8,68 (sa+sa, 2H), 8,14/8,1 (s, 1H), 7,53/7,51 (d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 7,16/7,15 (d, 1H), 6,77/6,76 (m, 1H), 6,71/6,67 (d, 1H), 4,88/4,87 (s, 1H), 4,09-2,62 (m, 12H), 2,46 (d, 3H), 1,92-0,62 (m, 6H).

Preparación R3bb: 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bb como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bb en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{30}ClN_5O_3S$: 551,1758; encontrado 552,1844 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,06/8,76 (sa+sa, 2H), 8,21/8,16 (s/s, 1H), 7,71/7,68 (d/d, 1H), 7,32/7,31 (d/d, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 7,15/7,14 (d/d, 1H), 6,76/6,73 (d/d, 1H), 4,1-0,58 (m, 16H), 3,47/3,41 (m/m, 1H), 3,21 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 149,2/149,1, 125,6, 123,6, 117,6/117,5, 104,9, 42,6/42,5, 41/40,6.

Preparación R3bc: 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bc como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bc en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_5$: 569,2638; encontrado 570,2709 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,42/8,89 (da+ca, 2H), 8,11/8,06 (s, 1H), 7,44/7,41 (d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 7,23/7,22 (d, 1H), 7,15/7,13 (dd, 1H), 7/6,99 (d, 1H), 6,67/6,63 (d, 1H), 4,35-4,26 (m, 4H), 4,09-2,62 (m, 12H), 1,94-0,61 (m, 6H).

Preparación R3bd: 7-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bd como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bd en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}N_5O_5$: 555,2482; encontrado 570,2709 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,21/8,78 (sa+sa, 2H), 8,1/8,05 (s, 1H), 7,44/7,42 (d, 1H), 7,35-7,11 (m, 5H), 7,3/7,28 (d, 1H), 7,14/7,13 (dd, 1H), 7,07/7,06 (d, 1H), 6,68/6,64 (d, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,09-2,62 (m, 12H), 1,95-0,62 (m, 6H).

Preparación R3be: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(naftalen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2be como reactivo, se obtuvo la Preparación R3be en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561,2740; encontrado 562,2831 [forma $(M+H)^+$]. RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,72 (da+ca, 2H), 8,3-7,54 (m, 7H), 8,16/8,11 (s, 1H), 7,67/7,65 (d, 1H), 7,35-7,13 (m, 5H), 6,79/6,75 (d, 1H), 4,89 (sa, 1H), 4,12-2,65 (m, 12H), 1,96-0,65 (m, 6H).

Preparación R3bf: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(3-metilfenil)-3*H*,4*H*,7*H*-

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

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bf como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bf. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2740; encontrado 526,2825 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,69 (ca+da, 2H), 8,11/8,06 (s, 1H), 7,57-7,11 (m, 10H), 6,71/6,67 (d, 1H), 4,2-2,62 (m, 12H), 1,94-0,59 (m, 6H).

Preparación R3bg: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bg como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bg en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$: 579,2457; encontrado 580,2509 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,74 (da+ca, 2H), 8,19/8,17 (m, 1H), 8,17/8,13 (s, 1H), 8,09/8,07 (md, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,7/7,67 (d, 1H), 7,35-7,11 (m, 5H), 6,78/6,74 (d, 1H), 4,78 (sa, 1H), 4,11-2,6 (m, 12H), 1,94-0,62 (m, 6H).

Preparación R3bh: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bh como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bh en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{36}H_{45}N_7O_3$: 623,3584; encontrado 624,3656 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,37/11,6 (sa, 2H), 9,33/8,83 (da+ca, 2H), 8,18/8,12 (s, 1H), 8,04-7,5 (m, 5H), 7,35-7,13 (m, 5H), 6,75/6,72 (d, 1H), 4,6-2,6 (m, 22H), 2,79 (s, 3H), 1,98-0,66 (m, 6H).

Preparación R3bi: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bi como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bi en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2769 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,98/8,72 (sa+sa, 2H), 8,1/8,05 (s/s, 1H), 7,69-7,33 (m, 4H), 7,51/7,48 (d/d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 6,73/6,69 (d/d, 1H), 5,36 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,15-0,61 (m, 16H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).

Preparación R3bj: 7-(3-clorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bj como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bj en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_5O_3Cl$: 545,2194; encontrado 546,2277 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,17/8,72 (da+ca, 2H), 8,15/8,11 (s, 1H), 7,94-7,45 (m, 4H), 7,63/7,6 (d, 1H), 7,34-7,12 (m, 5H), 6,75/6,71 (d, 1H), 4,88 (sa, 1H), 4,13-2,62 (m, 12H), 1,95-0,62 (m, 6H).

Preparación R3bk: 7-(3-fluorofenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bk como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bk. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}FN_5O_3$: 529,2489; encontrado 530,2571 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9/8,61 (da+ca, 1 + 1H), 8,14/8,09 (s/s, 1H), 7,76-7,23 (m, 4H), 7,62/7,6 (d/d, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,75/6,71 (d/d, 1H), 4,14-0,6 (m, 16H), 3,47/3,42 (m/m, 1H), 3,2 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,6/148,5, 124,2, 104,3/104,2, 42,6/42,5, 41/40,6.

Preparación R3bl: 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bl como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bl en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554,3005; encontrado 555,3086 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,23/8,76 (da+ca, 1+1H), 8,1/8,05 (s/s, 1H), 7,51/7,49 (d/d, 1H), 7,37 (ta, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 7,18-6,76 (da, 3H), 6,7/6,66 (d/d, 1H), 4,09-0,61 (m, 16H), 3,47/3,43 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,98 (s, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 130,2, 124,7, 103,6/103,5, 42,6/42,5, 41,1, 41/40,6.

Preparación R3bm: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bm como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bm en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596,3111; encontrado 597,3187 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,22/8,75 (da+ca, 1 + 1H), 8,1/8,06 (s/s, 1H), 7,52/7,49 (d/d, 1H), 7,38/7,37

(t/t, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 7,23/7,21 (sa/sa, 1H), 7,14/7,12 (d/d, 1H), 7 (da., 1H), 6,7/6,66 (d/d, 1H), 4,09-0,62 (m, 16H), 3,76 (m, 4H), 3,47/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,19 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 130,1, 124,7/124,6, 115,3, 114,2, 111,3/111,2, 103,6/103,5, 66,5, 48,7, 42,6, 41/40,5.

Preparación R3bo: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bo como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bo en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2762 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,21/8,75 (da+ca, 2H), 8,12/8,01 (s, 1H), 7,56/7,54 (d, 1H), 7,49-6,96 (m, 9H), 6,72/6,68 (d, 1H), 4,84 (sa, 1H), 4,16-2,62 (m, 12H), 1,95-0,63 (m, 6H).

Preparación R3bp: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bp como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bp en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595,2407; encontrado 596,2491 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,87 (sa, 2H), 8,16/8,11 (s, 1H), 7,9/7,88 (sa, 1H), 7,85/7,84 (md, 1H), 7,7/7,69 (t, 1H), 7,66/7,63 (d, 1H), 7,43 (md, 1H), 7,34-7,11 (m, 5H), 6,77/6,73 (d, 1H), 4,87/4,86 (s, 1H), 4,12-2,62 (m, 12H), 1,97-0,61 (m, 6H).

Preparación R3bcq: 7-[3-(benciloxi)fenil]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bq como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bq en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617,3002; encontrado 618,3051 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,24/8,77 (da+ca, 2H), 8,12/8,08 (s, 1H), 7,56/7,53 (d, 1H), 7,51-7,03 (m, 14H), 6,72/6,68 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,09-2,63 (m, 12H), 1,94-0,62 (m, 6H).

Preparación R3br: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(6-metilpiridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2br como reactivo, se obtuvo la Preparación R3br en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_3$: 526,2692; encontrado 527,2764 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,43/8,91 (ca+da, 2H), 8,26/8,25 (md, 1H), 8,25/8,2 (s, 1H), 7,92/7,9 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,34-7,11 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 6,73/6,69 (d, 1H), 4,12-2,63 (m, 12H), 2,53/2,52 (s, 3H), 1,95-0,64 (m, 6H).

Preparación R3bs: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bs como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bs en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; encontrado 543,2698 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,95 (sa, 2H), 8,8/6,81 (dd, 1H), 8,23/8,18 (s, 1H), 8,08/8,07 (dd, 1H), 8/7,98 (d, 1H), 7,93/7,92 (t, 1H), 7,35-7,1 (m, 5H), 6,75/6,72 (d, 1H), 4,14-2,62 (m, 12H), 3,95/3,94 (s, 3H), 1,96-0,62 (m, 6H).

Preparación R3bt: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(naftalen-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bt como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bt en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561,2740; encontrado 562,2827 [forma (M+H)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,8 (ca+da, 2H), 8,17-6,74 (m, 15H), 4,82 (sa, 1H), 4,26-0,57 (m, 18H).

Preparación R3bu: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-fenil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2bu como reactivo, se obtuvo la Preparación R3bu en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511,2583; encontrado 512,2675 [forma (M+H)].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,1/8,67 (da+da, 2H), 8,11/8,06 (s/s, 1H), 7,75-7,38 (m, 5H), 7,54/7,52 (d/d, 1H), 7,34-7,12 (m, 5H), 6,73/6,69 (d/d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,13-0,62 (m, 16H), 3,47/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,3/148,2, 124,5/124,4, 103,9/103,8, 42,6/42,5, 41/40,6.

Preparación R3ca: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(piridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ca como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ca en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2612 [forma (M+H)].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,07/8,65 (da+ca, 2H), 8,56/8,55 (md, 1H), 8,48/8,46 (md, 1H), 8,22/8,17 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94/7,92 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33-7,12 (m, 5H), 6,75/6,71 (d, 1H), 4,9 (s, 1H), 4,15-2,63 (m, 12H), 1,92-0,65 (m, 6H).

Preparación R3cb: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(piridin-3-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2cb como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cb. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,261 [forma (M+H)].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,35/8,85 (da+ca, 1 + 1H), 9,1/9,09 (d/d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,2/8,15 (s/s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,69/7,67 (d/d, 1H), 7,34-7,16 (m, 5H), 6,81/6,77 (d/d, 1H), 4,1-0,6 (m, 16H), 3,49/3,43 (m/m, 1H), 3,23 (m, 1H); RMN de ^{13}C (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,9/148,8, 146,5, 143,4, 133,6/133,5, 125,4, 124, 104,8/104,7, 42,6/42,4, 41/40,6

Preparación R3cc: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(tiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2cc como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cc en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517,2148; encontrado 518,2231 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,15/8,7 (da+ca, 1 + 1H), 8,18/8,13 (s/s, 1H), 7,62/7,59 (d/d, 1H), 7,45/7,44 (dd, 1H), 7,4/7,39 (d/d, 1H), 7,32-7,11 (m, 5H), 7,09/7,08 (dd, 1H), 6,74/6,7 (d/d, 1H), 4,89 (sa, 1H), 4,1-0,6 (m, 16H), 3,47/3,42 (m/m, 1H), 3,21 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,9/148,8, 126,1, 124,6, 122,9, 119,3/119,2, 104,5/104,4, 42,6/42,5, 41/40,6.

Preparación R3cd: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(piridin-4-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2cd como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cd. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2609 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,46/8,94 (sa+ca, 1 + 1H), 9 (md, 2H), 8,74 (m, 2H), 8,4/8,36 (s/s, 1H), 8,05/8,03 (d/d, 1H), 7,38-7,17 (m, 5H), 6,95/6,92 (d/d, 1H), 4,16-0,56 (m, 16H), 3,5/3,44 (m/m, 1H), 3,24 (m, 1H)
RMN de ^{13}C (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 149,8, 144,4, 123,2/123,1, 117,8, 107,4/107,3, 42,6/42,4, 41,1/40,6

Preparación R3cf: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(tiofen-3-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2cf como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cf en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517,2148; encontrado 518,2233 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,29/8,8 (da+ca, 2H), 8,17/8,12 (s, 1H), 7,97-7,66 (m, 3H), 7,62/7,6 (d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 6,71/6,67 (d, 1H), 4,91 (sa, 1H), 4,12-2,63 (m, 12H), 1,94-0,63 (m, 6H).

Preparación R3cg: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2cg como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cg en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515,2645; encontrado 516,2728 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,3/8,81 (ca+da), 8,19/8,14 (s, 1H), 7,85 (sa, 1H), 7,68 (sa, 1H), 7,6/7,57 (d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 6,68/6,64 (sa, 1H), 4,14-2,63 (sa, 12H), 3,77 (s, 3H), 1,95-0,63 (m, 6H).

Preparación R3ch: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ch como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ch en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515,2645; encontrado 516,2716 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^{1}H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,25/8,78 (da+ca., 2H), 8,3/8,29 (s/s, 1H), 8,15/8,1 (s/s, 1H), 7,94/7,92 (d/d, 1H), 7,47/7,44 (d/d, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 6,68/6,64 (d/d, 1H), 4,15-0,6 (m, 16H), 3,9 (s, 3H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).

Preparación R3ci: 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ci como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ci.

HRMS calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$: 551,2457; encontrado 552,254 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,78 (sa+sa, 2H), 8,87/8,85 (d, 1H), 8,43/8,41 (d, 1H), 8,2/8,15 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,61/7,59 (d, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,74/6,7 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,1-2,63 (m, 12H), 1,92-0,63 (m, 6H).

Preparación R3cj: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(pirimidin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2cj como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cj en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_7O_3$: 513,2488; encontrado 257,6326 [forma $(M+2H)^{2+}$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,24/8,77 (da+ca, 2H), 8,96/8,95 (da, 1H), 8,18/8,13 (sa, 1H), 7,87/7,79 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,76/6,72 (d, 1H), 4,87 (sa, 1H), 4,13-2,61 (m, 12H), 1,93-0,63 (m, 6H).

Preparación R3ck: 3-({4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(1,3-tiazol-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ck como reactivo, se obtuvo la Preparación R3ck en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{27}H_{30}N_6O_3S$: 518,2100; encontrado 519,2181 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,3/8,81 (da/ca, 2H), 8,35/8,31 (s, 1H), 7,91/7,89 (d, 1H), 7,7/7,69 (d, 1H), 7,65/7,64 (d, 1H), 7,33-7,12 (m, 5H), 6,81/6,77 (d, 1H), 4,14-2,61 (m, 12H), 1,95-0,6 (m, 6H).

Preparación R3cn: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3H-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y (3*S*,4*S*)-4-(1-oxa-6-azaespiro[2,5]oct-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (en lugar de la Preparación R1f) como reactivos, se obtuvo la Preparación R3cn en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_3$: 447,227; encontrado 448,2365 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,34/8,83 (sa/da, 2H), 8,83 (ma, 1H), 8,34/8,30 (s/s, 1H), 8,14/8,12 (d/d, 1H), 7,40-7,09 (m, 5H), protones alifáticos: 4,13-0,52 (8xCH_2), 3,49/3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 150,3/150,2, 149,8, 136,1, 129,3, 42,6/42,4, 41,0/40,5.

Preparación R3co: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3H-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3co en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_3$: 447,227; encontrado 448,2365 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,34, 8,83 (sa+sa, 2H), 8,83 (sa, 1H), 8,34/8,30 (s/s, 1H), 8,14/8,12 (d/d, 1H), 7,40-7,09 (m, 5H), protones alifáticos: 4,13-0,52 (8xCH_2), 3,49/3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 150,3/150,2, 149,8, 136,1, 129,3, 42,6/42,4, 41,0/40,5.

Preparación R3cp: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cp en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$: 452,1882; encontrado 453,1933 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,23/8,76 (sa/ma, 2H), 8,83 (sa, 1H), 8,26/8,21 (s/s, 1H), 7,61/7,59 (d/d, 1H), 7,43/7,39 (d/d, 1H), 7,34-7,15 (m, 5H), 4,93/4,92 (s/s, 1H), 4,04, 3,93/3,75 (d+d/s, 2H), 4,00-2,60 (m, 4H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,41-2,98 (m, 2H), 3,33-3,00 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,51-0,57 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 124,8, 122,5/122,4, 47,7/47,2, 42,7, 42,6/42,5, 41,1/40,4, 26,6/26,4.

Preparación R3cg: 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cq en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{28}ClN_5O_3$: 481,1881; encontrado 482,1949 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13, 8,69 (sa+ma, 2H), 8,33/8,28 (s/s, 1H), 8,18/8,17 (d/d, 1H), 7,93/7,91 (d/d, 1H), 7,38-7,19 (m, 5H), 4,09 (ma, 1H), 4,05, 3,97/3,75 (d+d/s, 2H), 4,00-2,61 (m, 4H), 3,40-2,99 (ma, 4H), 3,48/3,40 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,52-0,52 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 150,8/150,7, 139,9, 130,4, 42,6/42,5, 41,1/40,5.

Preparación R3cr: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metoxi-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y

Preparación R3cs: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-5*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4,6-diona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 6-metoxi-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvieron la Preparación R3cr y la Preparación R3cs (subproducto) en forma de sal de HCl y se separaron mediante cromatografía.

Preparación R3cr: HRMS calculado para $C_{26}H_{31}N_5O_4$: 477,2376; encontrado 478,2458 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,17, 8,72 (sa+ma, 2H), 8,22/8,17 (s/s, 1H), 8,02/8,00 (d/d, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,31/7,29 (d/d, 1H), 4,06, 3,93/3,77, 3,74 (d+d/d+d, 2H), 4,00-2,60 (m, 4H), 3,99/3,96 (s/s, 3H), 3,48/3,42 (m, 1H), 3,34-2,98 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,52-0,57 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 139,5, 119,1, 54,2, 42,6/42,4, 41,1/40,5.

Preparación R3cs: HRMS calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_4$: 463,222; encontrado 464,2312 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,67 (sma, 1H), 9,11, 8,68 (sa+sa, 2H), 8,08/8,04 (s/s, 1H), 7,75/7,73 (d/d, 1H), 6,83/6,81 (d/d, 1H), 7,36-7,18 (m, 5H), 4,89 (sma, 1H), 4,00-2-60 (m, 4H), 3,99, 3,93/3,74, 3,70 (d+d/d+d, 2H), 3,48/3,41 (m, 1H), 3,34-3,01 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,51-0,48 (m, 4H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 146,2/146,1, 140,3, 129,4, 42,6/42,5, 41,0/40,6.

Preparación R3ct: 6-(bencilamino)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, sin la etapa de desprotección, el compuesto protegido con Boc en bruto resultante (0,76 mmol) y K_2CO_3 (1,51 mmol) se agitaron en bencilamina (5 ml) a 120 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

El producto en bruto resultante (187 mg, 0,283 mmol) se agitó en una solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mmol) y PDO (3 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R3ct en forma de la sal de HCl.
HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_3$: 552,2849; encontrado 277,1497 [forma $(M+2H)^{2+}$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,37/8,86 (m/m, 2H), 8,31-7,12 (m, protones aromáticos, 13H), 4,78-0,49 (m, protones alifáticos, 20H).

Preparación R3cu: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, sin la etapa de desprotección, el compuesto protegido con Boc en bruto resultante (0,76 mmol) y K_2CO_3 (1,51 mmol) se agitaron en bencilamina (5 ml) a 120 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

El producto en bruto resultante (187 mg, 0,283 mmol) se agitó en una solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mmol) y PDO (3 ml) a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar la Preparación R3cu en forma de sal de HCl.
HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 292,1552 [forma $(M+2H)^{2+}$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,33/8,83 (ta/da, 2H), 8,23/8,18 (s/s, 1H), 7,91 (sma, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,34 (d/d, 2H), 7,27 (ma, 1H), 6,92/6,91 (d/d, 2H), 4,62/4,59 (s/s, 2H), 4,08-0,54 (m, protones alifáticos, 8H), 3,73 (s, 3H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,21 (m, 1H).

Preparación R3cv: 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3-fenil-6*H*-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cv en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_7O_3$: 513,2488; encontrado 514,2576 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,79 (da+ca, 2H), 8,5/8,47 (s, 1H), 8,06-7,54 (m, 5H), 7,4-7,19 (m, 5H), 4,98/4,96 (sa, 1H), 4,17-2,6 (m, 12H), 1,96-0,53 (m, 6H).

Preparación R3cw: 1-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil] metil]-9-fenil-purin-6-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 9-fenil-1*H*-purin-6-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cw en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2616 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,25/8,77 (da+ca, 2H), 8,52/8,5 (s, 1H), 8,28/8,23 (s, 1H), 7,82-7,46 (m, 5H), 7,37-7,18 (s, 5H), 4,91 (sa, 1H), 4,14-2,63 (m, 12H), 1,96-0,58 (m, 6H).

Preparación R3cx: 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 1-fenil-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cx en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2627 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,22/8,76 (sa+sa, 2H), 8,39/8,36 (s, 1H), 8,34/8,3 (s, 1H), 8,09-7,38 (m, 5H), 7,36-7,16 (m, 5H), 4,94/4,93 (s, 1H), 4,12-2,59 (m, 12H), 1,95-0,58 (m, 6H).

Preparación R3cy: 7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 7-bromo-3*H*-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cy en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{24}H_{28}BrN_5O_3$: 513,1376; encontrado 514,1462 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,25/8,77 (sa+sa, 2H), 8,03/8 (s, 1H), 7,33-7,1 (m, 5H), 7,03/6,99/6,77/6,75 (d, 2H), 4,93/4,91 (s, 1H), 4,02-2,61 (m, 12H), 1,94-0,5 (m, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 154, 120,9, 102,9.

Preparación R3cz: 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-*d*] pirimidin-7-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3-fenil-6*H*-isotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3cz en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_3S$: 529,2148; encontrado 530,2223 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,37/8,86 (sa+sa, 2H), 8,49/8,46 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,62-7,5 (m, 3H), 7,39-7,13 (m, 5H), 5,06/5,03 (s, 1H), 4,2-2,6 (m, 12H), 1,98-0,52 (m, 6H).

Preparación R3da: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-feniltieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 7-cloro-3*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, sin la etapa de desprotección, el compuesto protegido con Boc resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico usando el Procedimiento General 9. El producto en bruto fenilado resultante se desprotegió de acuerdo con Etapa 2 del Procedimiento General 5 para dar la Preparación R3da en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_3S$: 528,2195; encontrado 529,2265 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,14/8,7 (ca+da, 2H), 8,51/8,47 (s, 1H), 8,05/8,04 (m, 2H), 8,03/7,98 (s, 1H), 7,52-7,33 (m, 3H), 7,32-7,1 (m, 5H), 4,9/4,88 (s, 1H), 4,02-2,61 (m, 12H), 1,93-0,58 (m, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158, 143,5, 134, 127,4.

Preparación R3db: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 7-fenil-3,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3db en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511,2583; encontrado 512,2647 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,35/12,3 (d, 1H), 9,26/8,79 (sa+sa, 2H), 8,1/8,05 (s, 1H), 8,1/8,08 (m, 2H), 7,92/7,9 (d, 1H), 7,43-7,08 (m, 8H), 4,92/4,91 (s, 1H), 4,07-2,62 (m, 12H), 1,97-0,63 (m, 6H).

Preparación R3dc: 7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 7-cloro-3*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dc en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{24}H_{27}C1N_4O_3S$: 486,1492; encontrado 487,1544 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,71 (da+ca, 2H), 8,44/8,4 (s, 1H), 8,01/7,96 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 5H), 4,87/4,85 (s, 1H), 4-2,59 (m, 12H), 1,93-0,52 (m, 6H).

Preparación R3dd: 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3-fenil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dd en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_sO_4$ 513,2376; encontrado 514,2451 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,76 (sa+sa, 2H), 8,44/8,4 (s, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,39-7,18 (m, 5H), 4,99/4,97 (s, 1H), 4,19-2,62 (m, 12H), 1,95-0,52 (m, 6H).

Preparación R3de: 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 1-(4-metoxifenil)-5*H*-pirazolo[3,4-*d*] pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la Preparación R3de en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; encontrado 543,2711 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,11/8,69 (sa+ma, 2H), 8,34/8,3 (s/s, 1H), 8,29/8,25 (s/s, 1H), 7,9/7,86 (dm/dm, 2H), 7,37-7,16 (m, 5H), 7,13/7,12 (m/m, 2H), 4,91 (sa, 1H), 4,13-0,53 (m, 16H), 3,81 (s, 3H), 3,48/3,42 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 152,6/152,5, 136,3/136,2, 123,8, 114,9/114,8, 55,9, 42,6/42,5, 41,1/40,5.

Preparación R3df: 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

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 como reactivo, se obtuvo la Preparación R3df en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}N_6O_5$: 570,2591; encontrado 571,2663 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,16/8,74 (sa+sa, 2H), 8,3/8,26 (s, 1H), 8,29/8,23 (s, 1H), 7,53/7,52 (d, 1H), 7,48/7,47 (dd, 1H), 7,36-7,15 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 4,92/4,9 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 4H), 4,1-2,6 (m, 12H), 1,94-0,58 (m, 6H).

Preparación R3dg: 6-cloro-7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2ah como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dg en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{30}N_5O_3FCl_2$: 597,171; encontrado 598,1772 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 8,07/8,03 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,3-7,09 (m, 5H), 6,87/6,84 (s, 1H), 4,81/4,79 (s, 1H), 4,06-2,51 (m, 12H), 1,68-0,74 (m, 6H).

Preparación R3dh: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2de como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dh en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; encontrado 526,2827 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,14/8,69 (sa+sa, 2H), 7,95/7,9 (s, 1H), 7,61-7,37 (m, 5H), 7,36-7,15 (m, 5H), 6,45/6,42 (c, 1H), 4,84/4,83 (s, 1H), 4,06-2,61 (m, 12H), 2,19/2,17 (d, 3H), 1,95-0,6 (m, 6H).

Preparación R3di: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-metil-pirimido[4,5-b]indol-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2df como reactivo, se obtuvo la Preparación R3di en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499,2583; encontrado 500,2677 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,19/8,74 (ca+da, 2H), 8,38/8,33 (s, 1H), 8,07/8,02 (md, 1H), 7,66/7,65 (md, 1H), 7,43/7,42 (m, 1H), 7,37-7,12 (m, 5H), 7,32 (m, 1H), 4,9 (sa, 1H), 4,21-2,62 (m, 12H), 3,87/3,86 (s, 3H), 1,95-0,64 (m, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158, 152,7, 137,2, 122, 99.

Preparación R3dj: 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

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2dg como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dj en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{34}N_6O_3$: 514,2692; encontrado 515,2757 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,25/8,77 (ca+da, 2H), 8,18/8,13 (s, 1H), 7,34-7,1 (m, 5H), 6,94/6,9 (s, 1H), 6,71/6,7 (c, 1H), 4,9 (sa, 1H), 4,13-2,6 (m, 12H), 2,47/2,45 (d, 3H), 2,45/2,44 (s, 3H), 1,95-0,62 (m, 6H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 159,3, 152,6, 140,4, 139, 127,9, 115,4, 108,8, 91,4.

Preparación R3dk: 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2dh como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dk en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; encontrado 546,2277 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,15/8,71 (da+ca, 2H), 8,05/8 (s, 1H), 7,64-7,41 (m, 5H), 7,37-7,18 (m, 5H), 6,83/6,8 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,07-2,61 (m, 12H), 1,94-0,61 (m, 6H).

Preparación R3dl: 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-yodo-7-metil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R2di como reactivo, se obtuvo la Preparación R3dl

en forma de sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{30}IN_5O_3$: 575,1393; encontrado 576,1455 [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,02/7,97 (s/s, 1H), 7,28-7,02 (m, 5H), 6,84/6,83 (s/s, 1H), 4,16-0,65 (m, 16H), 3,65/3,64 (s/s, 3H), 3,21/3,16 (m/m, 1H), 2,88 (m, 1H).
RMN de ^{13}C (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,9/147,8, 111,7/111,6, 80,7/80,6, 46,2, 43,2/42,8, 33,1

Preparación R3dm: 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Se disolvió yoduro de trimetil-sulfoxonio (1,11 g, 5 mmol) en MSM abs. (10 ml), después se añadió secuencialmente una dispersión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 200 mg, 5 mmol) y se agitó durante 20 minutos a t.a. Se añadió una solución de 3,3-difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (783 mg, 3,33 mmol) en MSM (5 ml, abs.) a la mezcla y se agitó durante 15 horas a t.a. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua (40 ml) y se extrajo con DEE (4 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó.

El producto de epóxido sin tratar se hizo reaccionar con la Preparación R2bu de acuerdo con el Procedimiento General 5.

La sal de HCl sin tratar resultante se hizo reaccionar con ácido trans-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico usando el Procedimiento General 7.

El producto sin tratar se desprotegió de acuerdo con la Etapa 2 del Procedimiento General 5 para dar la Preparación R3dm. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_3$: 547,2394; encontrado 548,2454 y 548,2490 (dos diastereómeros) [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 9,24/8,82 (m+m, 2H), 8,19-8,09 (4*s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,6-7,5 (4*d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 5H), 6,79-6,67 (4*d, 1H), 6,08 (sa, 1H), 4,74-2,35 (m, 12H), 2,06-1,1 (m, 4H)

Preparación R3dn: 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Se disolvió yoduro de trimetil-sulfoxonio (1,11 g, 5 mmol) en MSM abs. (10 ml), después se añadió secuencialmente una dispersión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 200 mg, 5 mmol) y se agitó durante 20 minutos a t.a. Se añadió una solución de 3,3-difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (783 mg, 3,33 mmol) en MSM (5 ml, abs.) a la mezcla y se agitó durante 15 horas a t.a. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua (40 ml) y se extrajo con DEE (4 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó.

El producto de epóxido sin tratar se hizo reaccionar con la Preparación R2ax de acuerdo con el Procedimiento General 5.

La sal de HCl sin tratar resultante se hizo reaccionar con ácido trans-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General 7.

El producto sin tratar se desprotegió de acuerdo con la Etapa 2 del Procedimiento General 5 para dar la Preparación R3dn. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_4$: 577,2501; encontrado 578,2547 y 578,2572 (dos diastereómeros) [forma $(M+H)^+$].
RMN de ^1H (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 9,13/8,74 (m+m, 2H), 8,16-8,05 (4*s, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,48-7,41 (4*d, 1H), 7,36-7,16 (m, 5H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,74-6,63 (4*d, 1H), 6,17-5,95 (sa, 1H), 4,69-2,77 (m, 12H), 3,82/3,81 (s, 3H), 2,05-1,15 (m, 4H)

Ejemplos

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

- 3-[(1-{[(3*S*,4*S*)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2739; encontrado 526,2815 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(2-clorobencil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 2)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3aa y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 2. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_3S$: 747,2758; encontrado 374,6457 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 3)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ac y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 3. HRMS calculado para $C_{43}H_{47}N_7O_6S$: 789,3309; encontrado 395,6734 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 4)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ac y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 4. HRMS calculado para $C_{43}H_{47}N_7O_7S$: 805,3257; encontrado 403,6694 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-(3,5-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 5)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ad y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 5. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_3SCl_2$: 767,2212; encontrado 768,2251 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,5-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 6)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ad y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 6. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_4SCl_2$: 783,2161; encontrado 784,2235 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 7)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ae y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 7. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_4S$: 763,2708; encontrado 764,2766 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 8)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ae y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 8. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_5S$: 779,2657; encontrado 780,2734 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 9)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3af y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 9. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_5S$: 759,3203; encontrado 760,3244 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 10)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3af y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 10. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_6S$: 775,3152; encontrado 776,32 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 11)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ah y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 11. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}ClFN_7O_3S$: 751,2508; encontrado 752,2564 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 12)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ah y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol

como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 12. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}ClFN_7O_4S$: 767,2457; encontrado 768,2552 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 13)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ai y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 13. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_4S$: 763,2708; encontrado 764,2792 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 14)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ai y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 14. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_5S$: 779,2657; encontrado 780,2729 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 15)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3aj y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 15. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}FN_7O_4S$: 747,3003; encontrado 748,3047 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 16)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3aj y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 16. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}FN_7O_5S$: 763,2952; encontrado 764,3029 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 17)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ak y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 17. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_5S$: 759,3203; encontrado 380,6691 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 18)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3am y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 18. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3096; encontrado 730,3162 [forma $(M+H)^+$].

▪ 4-{3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo (EJEMPLO 19)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3an y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 19. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_8O_3S$: 724,2944; encontrado 725,3009 [forma $(M+H)^+$].

▪ 4-{3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo (EJEMPLO 20)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3an y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 20. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_8O_4S$: 740,2893; encontrado 741,2984 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 21)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ao y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 21. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_3F_3S$: 767,2866; encontrado 768,2899 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 22)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ao y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 22. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2887

[forma $(M+H)^+$].

- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 23)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ap y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 23. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}F_2N_7O_3S$: 749,2959; encontrado 750,3017 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 24)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ap y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 24. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}F_2N_7O_4S$: 765,2909; encontrado 766,297 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 25)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3aq y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 25. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3097; encontrado 730,3137 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 26)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3aq y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 26. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_5S$: 745,3046; encontrado 746,3142 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 27)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ar y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 27. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}ClN_7O_4S$: 749,2551; encontrado 750,2639 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 28)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ar y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 28. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}BrClN_6O_3S$: 720,1285; encontrado 721,1355 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 29)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3as y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 29. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_7O_3FS$: 717,2897; encontrado 718,2982 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 30)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3as y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 30. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}FN_7O_4S$: 733,2847; encontrado 734,2907 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 31)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3as y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 31. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}BrFN_6O_3S$: 704,1580; encontrado 705,1642 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 32)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3at y la Preparación R1c como reactivos, se

obtuvo el EJEMPLO 32. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_3S$: 742,3414; encontrado 743,3467 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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 (EJEMPLO 33)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 33. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_5S$: 745,3047; encontrado 746,3124 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 34)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 34. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}BrN_6O_4S$: 716,1780396; encontrado 717,1836 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)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 (EJEMPLO 35)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)-1-metil-pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 35. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_4$: 635,3220; encontrado 636,3291 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 36)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y clorhidrato de 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 36. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3114 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)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 (EJEMPLO 37)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-5-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 37. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832031; encontrado 653,2891 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-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 (EJEMPLO 38)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 3-bromo-5-(clorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 38. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}BrN_6O_4$: 710,2216; encontrado 711,2297 [forma $(M+H)^+$].

* 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 39)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y clorhidrato de 3-(clorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 39. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3167 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]- 7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 40)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 40. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4S$: 638,2675; encontrado 639,2738 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]- 7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 41)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 41. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4S$: 638,2675; encontrado 639,2758 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)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 (EJEMPLO 42)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-4-metil-tiazol como reactivos,

se obtuvo el EJEMPLO 42. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2885 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)metil]-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 (EJEMPLO 43)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-4,5-dimetil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 43. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_4S$: 666,2988; encontrado 667,3059 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 44)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)-2,4-dimetil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 44. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_4S$: 666,2988; encontrado 667,3047 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)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 (EJEMPLO 45)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)-1-metil-pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 45. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_4$: 635,3220; encontrado 636,3288 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 46)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)-1,3-dimetil-pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 46. HRMS calculado para $C_{37}H_{43}N_7O_4$: 649,3376; encontrado 650,3455 [forma $(M+H)^+$].

* 4-({(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-fenilpiperidin-1-il}metil)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 47)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 47. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4$: 657,3063; encontrado 658,3133 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)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 (EJEMPLO 48)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y bromhidrato de 5-(bromometil)-2-metil-piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 48. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_4$: 646,3267; encontrado 647,3343 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-({(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-fenilpiperidin-1-il}metil)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 49)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(bromometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 49. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4$: 657,3063; encontrado 658,3138 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]- 7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 50)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)oxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 50. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5$: 622,2903; encontrado 623,2975 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-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 (EJEMPLO 51)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 3-(clorometil)-1,5-dimetil-pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 51. HRMS calculado para $C_{37}H_{43}N_7O_4$: 649,3376; encontrado 650,3431 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)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 (EJEMPLO 52)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-5-metil-oxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 52. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3141 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)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 (EJEMPLO 53)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)-2-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 53. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2896 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)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 (EJEMPLO 54)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 3-(clorometil)-5-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 54. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3118 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonillpiperidin-4-il)metil]- 7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 55)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 3-(clorometil)isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 55. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5$: 622,2903; encontrado 623,2961 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)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 (EJEMPLO 56)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)-3-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 56. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3119 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-4-il)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 (EJEMPLO 57)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)-5-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 57. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3139 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 58)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 58. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}F_3N_6O_4$: 700,2985; encontrado 701,3082 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

(EJEMPLO 59)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ay y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 59. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_5S$: 799,2764; encontrado 800,2855 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

(EJEMPLO 60)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ay y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 60. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2904 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 61)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3az y la Preparación R1c como reactivos, se

obtuvo el EJEMPLO 61. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_4S$: 805,3410; encontrado 403,6767 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 62)

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de la Preparación R3az y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 62. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_5S$: 821,3359; encontrado 822,3433 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*S*,4*S*)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 63)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de 3-({4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la Preparación R2b) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 63. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,2984 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 64)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 64. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,2977 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 65)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 65. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}FN_5O_3$: 557,2802; encontrado 558,2879 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 66)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 66. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}FN_5O_3$: 557,2802; encontrado 558,2902 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 67)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 67. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 553,3053; encontrado 554,3138 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 68)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 68. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 553,3052; encontrado 554,3090 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-bromobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 69)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 1-bromo-3-(bromometil)benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 69. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}BrN_5O_3$: 617,2001; encontrado 618,2094 [forma $(M+H)^+$].

- 6-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (EJEMPLO 70)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 6-(clorometil)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 70. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_4$: 622,3268; encontrado 623,3354 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-acetilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 71)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 1-[3-(clorometil)fenil]etanona como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 71. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3054 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 72)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ba y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 72. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_7O_3S_2$: 719,2712; encontrado 720,2762 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 73)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ba y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 73. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_7O_4S_2$: 735,2661; encontrado 736,2727 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 74)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bb y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 74. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}ClN_7O_4S_2$: 755,2115; encontrado 756,219 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 75)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bb y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 75. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_7O_3S_2Cl$: 739,2166; encontrado 740,2222 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 76)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bc y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 76. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3125 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 77)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bc y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 77. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_6S$: 773,2996; encontrado 774,3038 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 78)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bd y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 78. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 372,6517 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 79)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bd y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 79. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_6S$: 759,2838; encontrado 380,6487 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 80)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bf y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 80. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3097; encontrado 730,3189 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-

7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 81)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bg y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 81. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_3S$: 767,2865; encontrado 768,2943 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 82)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bg y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 82. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2897 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 83)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bh y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 83. HRMS calculado para $C_{46}H_{53}N_9O_3S$: 811,3992; encontrado 406,7081 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 84)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bi y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 84. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 730,3153 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 85)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bi y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 85. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_sS$: 745,3046; encontrado 746,313 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 86)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bj y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 86. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_7O_4SCl$: 749,2551; encontrado 750,2624 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 87)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bj y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 87. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}BrClN_6O_3S$: 720,1284; encontrado 721,1336 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 88)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bk y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 88. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}FN_7O_3S$: 717,2897; encontrado 359,6513 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 89)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bk y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 89. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}FN_7O_4S$: 733,2847; encontrado 734,2893 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 90)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bl y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 90. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_3S$: 742,3413; encontrado 372,1784 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 91)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bl y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 91. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_4S$: 758,3362; encontrado 380,1752 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 92)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bm y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 92. HRMS calculado para $C_{44}H_{48}N_8O_4S$: 784,3519; encontrado 785,3594 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 93)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bm y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 93. HRMS calculado para $C_{44}H_{4s}N_sO_sS$: 800,3468; encontrado 801,3546 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 94)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bo y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 94. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_5S$: 745,3046; encontrado 746,3117 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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 (EJEMPLO 95)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bo y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 95. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}BrN_6O_4S$: 716,1780; encontrado 717,1825 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 96)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bp y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 96. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2878 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 97)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bp y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 97. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_5S$: 799,2764; encontrado 800,2856 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[3-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 98)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bq y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 98. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_5S$: 821,3359; encontrado 822,343 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[3-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 99)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bq y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 99. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_4S$: 805,3410; encontrado 806,3484 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 100)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bs y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 100. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3049; encontrado 731,3128 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 101)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bs y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 101. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_5S$: 746,2998; encontrado 747,308 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 102)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 102. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_3$: 601,3053; encontrado 602,3155 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 103)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 103. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_6O_3SBr$: 686,1675; encontrado 687,1743 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 104)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 3-bromo-5-(clorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 104. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}BrN_6O_3$: 680,2111; encontrado 681,2179 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 105)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 105. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3$: 602,3005; encontrado 603,3085 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 106)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 106. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3$: 602,3005; encontrado 603,3062 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 107)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)-1-metil-pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 107. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3$: 605,3115; encontrado 606,3188 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 108)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y clorhidrato de 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 108. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3021 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 109)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 109 como resultado de una deshalogenación durante el acoplamiento de Suzuki. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_3S$: 608,2567; encontrado 609,265 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 110)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-5-metil-oxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 110. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3016 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil-1piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 111)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 111. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_3S$: 608,2567; encontrado 609,2651 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 112)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-5-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 112. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2783 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 113)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 3-(clorometil)isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 113. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4$: 592,2798; encontrado 593,2864 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 114)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 5-(clorometil)-3-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 114. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3046 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 115)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-4-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 115. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2782 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 116)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 5-(clorometil)-2,4-dimetil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 116. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2942 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-illcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 117)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-4,5-dimetil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 117. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2965 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 118)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)-5-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 118. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3009 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 119)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 5-(clorometil)-1-metil-pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 119. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3$: 605,3115; encontrado 606,3186 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 120)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 3-(clorometil)-5-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 120. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3011 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-illcarbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 121)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)-2-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 121. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2799 [forma $(M+H)^+$].

- 4-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 122)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 122. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_7O_3$: 627,2958; encontrado 628,3026 [forma $(M+H)^+$].

- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 123)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 5-(bromometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 123. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_7O_3$: 627,2958; encontrado 628,3025 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 124)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)oxazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 124. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4$: 592,2797852; encontrado 593,2876 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 125)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y bromhidrato de 5-(bromometil)-2-metil-piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 125. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_3$: 616,3162; encontrado 617,3241 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*S*,4*S*)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-etil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 126)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de 7-etil-3-({4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la Preparación R2c) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 126. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 553,3053; encontrado 554,312 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-etil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 127)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3c y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 127. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 553,3053; encontrado 554,3122 [forma $(M+H)^+$].

- 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 128)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3c y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 128. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}FN_5O_3$: 571,2959; encontrado 572,3022 [forma $(M+H)^+$].

- 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 129)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3c y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 129. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}FN_5O_3$: 571,2959; encontrado 572,3037 [forma $(M+H)^+$].

- 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 130)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3c y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 130. HRMS calculado para $C_{34}H_{41}N_5O_3$: 567,3209; encontrado 568,327 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 131)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cc y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 131. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_3S_2$: 705,2556; encontrado 706,262 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 132)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cc y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 132. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S_2$: 721,2505; encontrado 722,2596 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 133)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cf y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 133. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S_2$: 721,2505; encontrado 722,2570 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 134)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cg y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 134. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_3S$: 703,3053; encontrado 352,6599 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 135)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cg y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 135. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_4S$: 719,3002; encontrado 360,6580 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 136)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ch y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 136. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_3S$: 703,3053; encontrado 704,3095 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 137)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ch y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 137. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_4S$: 719,3002; encontrado 720,3059 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 138)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ci y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 138. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}F_2N_9O_3S$: 739,2864; encontrado 740,2936 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 139)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ci y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 139. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}F_2N_9O_4S$: 755,2814; encontrado 756,287 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 140)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ck y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 140. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_8O_3S_2$: 706,2509; encontrado 707,257 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 141)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ck y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 141. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_8O_4S_2$: 722,2457; encontrado 723,2535 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 142)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3m y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 142. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_7O_3S$: 661,2835; encontrado 662,2896 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 143)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3o y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 143. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrF_3N_6O_3S$: 692,1392; encontrado 693,1452 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(buta-2,3-dien-1-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 144)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3s y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 144. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_3S$: 675,2991; encontrado 676,3089 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-clorobencil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 145)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3x y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 145. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_3S$: 747,2758; encontrado 374,6462 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-(3-clorobencil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 146)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3y y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 146. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_3S$: 747,2758; encontrado 374,645 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-bencil-3-[(1-{[1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 147)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de 7-bencil-3-({4-hidroxi-1-[3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona racémica (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con 4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico y 7-bencil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 147. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_5O_3$: 615,3209; encontrado 616,3308 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-bencil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil] -3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 148)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3z y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 148. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 357,6653 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 149)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ac y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 149. HRMS calculado para $C_{44}H_{47}N_7O_7S$: 817,3257; encontrado 818,3322 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,5-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 150)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ad y la Preparación R1d como reactivos, se

obtuvo el EJEMPLO 150. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}N_7O_4SCl_2$: 795,2161; encontrado 796,225 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 151)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ae y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 151. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_7O_5SCl$: 791,2657; encontrado 792,2736 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 152)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3af y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 152. HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_6S$: 787,3152; encontrado 788,3224 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 153)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ag y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 153. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}Cl_2N_7O_4S$: 795,2161; encontrado 796,2221 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 154)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ah y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 154. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}ClFN_7O_4S$: 779,2457; encontrado 780,2528 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 155)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ai y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 155. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}ClN_7O_5S$: 791,2657; encontrado 792,2735 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 156)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3aj y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 156. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}FN_7O_5S$: 775,2952; encontrado 776,3023 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 157)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ak y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 157. HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_6S$: 787,3152; encontrado 394,6638 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 158)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ao y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 158. HRMS calculado para $C_{42}H_{40}F_3N_7O_4S$: 795,2814; encontrado 796,2886 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 159)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ap y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 159. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}F_2N_7O_4S$: 777,2909; encontrado 778,2984 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 160)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3az y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 160. HRMS calculado para $C_{48}H_{47}N_7O_5S$: 833,3359; encontrado 834,3447 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 161)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como

reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 161. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2754 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-1[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 162)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 162. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4S$: 574,2362; encontrado 575,2434 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 163)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 163. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2593 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-1[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 164)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 164. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_{4s}$: 574,2362; encontrado 575,2437 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bencil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 165)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 165. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2897 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 166)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 166. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 568,2904 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonillpiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 167)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 167. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 668,2916 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(4-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 168)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 168. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 568,2919 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 169)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 169. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; encontrado 572,266 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 170)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 170. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; encontrado 572,265 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(4-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 171)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 171. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; encontrado 572,267 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 172)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 172. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,27 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 173)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 173. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,254 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 174)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 174. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2668 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 175)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 175. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2917 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 176)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 176. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1358; encontrado 638,1430 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-bencil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 177)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-bencilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 177. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3184 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 178)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-metil-5-fenil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 178. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3183 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]- 7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 179)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1H-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 179. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; encontrado 543,2711 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 180)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 180. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4$: 556,2798; encontrado 557,2862 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 181)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-(3-piridilmetil)pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 181. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 317,6602 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 182)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(2-amino-4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 182. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 326,638 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 183)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metil-5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 183. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2676; encontrado 651,2752 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*S*,4*S*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 184)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de 3-({4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la Preparación R2b) y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 184. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2591 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-nitro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 185)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1p como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 185. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_6S$: 681,2369; encontrado 682,2432 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-etenil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 186)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-vinilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 186. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_4$: 568,2798; encontrado 569,2884 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[1 -(prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 187)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-alilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 187. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 583,3039 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 188)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-metilindolo-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 188. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3033 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 189)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromo-1-metil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 189. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}BrN_6O_4$: 634,1903; encontrado 635,1981 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 190)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 190. HRMS calculado para $C_{33}H_{33}F_2N_5O_6$: 633,2399; encontrado

634,2475 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1H-indol-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]- 7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 191)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1H-indolo-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 191. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4$: 592,2798; encontrado 593,2881 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 192)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 192. HRMS calculado para $C_{40}H_{48}N_6O_6$: 708,3635; encontrado 709,3717 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 193)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-acetil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 193. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_5$: 650,3217; encontrado 651,3306 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-bromopiridin-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 194)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromopiridin-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 194. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1821 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 195)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromopiridin-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 195. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1824 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 196)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromopiridin-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 196. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1827 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromo-3-fluorotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 197)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 197. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}BrFN_5O_4S$: 655,1264; encontrado 656,1341 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 198)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 198. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1822 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1H-benzotriazol-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 199)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 199. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}N_8O_4$: 594,2703; encontrado 595,2782 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[trans-2-fenilciclopropil] carbonil}piperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-

metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona, diastereoisómero 1 (EJEMPLO 200)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 200 como un diastereoisómero puro después de la purificación en una CL preparativa (columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MCN, isocrático 37 %). HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_5O_4$: 593,3002; encontrado 594,3082 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-bromobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 201)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-bromobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 201. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}BrN_5O_4$: 631,1794; encontrado 632,1873 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[trans-2-fenilciclopropil] carbonil}piperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona, diastereoisómero 2 (EJEMPLO 202)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido *trans*-2-fenilciclopropanocarboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 202 como un diastereoisómero puro después de la purificación en una CL preparativa (columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MCN, isocrático 37 %). HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_5O_4$: 593,3002; encontrado 594,3084 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-nitrobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 203)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-nitrobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 203. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}N_6O_6$: 598,2539; encontrado 599,2625 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-benzoil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 204)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 204. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 553,2689; encontrado 554,2782 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-etinilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 205)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-etinilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 205. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_4$: 577,2689; encontrado 578,2776 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 206)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 206. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2837 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 207)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(trifluorometil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 207. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}F_3N_5O_4$: 621,2563; encontrado 622,265 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzonitrilo (EJEMPLO 208)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-cianobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 208. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4$: 578,2642; encontrado 579,272 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-metoxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 209)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metoxibenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 209. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583,2795; encontrado 584,2889 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-fenoxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 210)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-fenoxibenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 210. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_5O_5$: 645,2951; encontrado 646,3025 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-*terc*-butilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 211)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-*terc*-butilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 211. HRMS calculado para $C_{36}H_{43}N_5O_4$: 609,3315; encontrado 610,3382 [forma $(M+H)^+$].

- 5-bromo-2-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofeno-3-carbonitrilo (EJEMPLO 212)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-ciano-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 212. HRMS calculado para $C_{31}H_{31}BrN_6O_4S$: 662,1311; encontrado 663,1384 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 213)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido quinolin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 213. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4$: 604,2798; encontrado 605,2872 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 214)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 214. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2822 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 215)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 215. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4S$: 599,2567; encontrado 600,2645 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 216)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 216. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4S$: 613,2723; encontrado 614,2805 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 217)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-1-metil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 217. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_6O_4Br$: 634,1903; encontrado 637,1959 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(3-fenilciclobutil)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 218)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-fenilciclobutanocarboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 218. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_5O_4$: 607,3159; encontrado 608,3236 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-etoxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 219)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-etoxibenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 219. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_5$: 597,2951; encontrado 598,3032 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-

3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 220)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 220. HRMS calculado para $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 651,3533; encontrado 652,3604 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(propan-2-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 221)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-isopropilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 221. HRMS calculado para $C_{35}H_{41}N_5O_4$: 595,3159; encontrado 596,3251 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 222)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 222. HRMS calculado para $C_{37}H_{44}N_6O_4$: 636,3424; encontrado 637,3504 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(dimetilamino)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 223)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(dimetilamino)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 223. HRMS calculado para $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596,3111; encontrado 597,3194 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(morfolin-4-il)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 224)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-morfolinobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 224. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_5$: 638,3217; encontrado 639,3282 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 225)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-metilsulfonil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 225. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_6S$: 686,2886; encontrado 687,2962 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(piperidin-1-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 226)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(1-piperidil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 226. HRMS calculado para $C_{37}H_{44}N_6O_4$: 636,3424; encontrado 637,3483 [forma $(M+H)^+$].

- 6-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (EJEMPLO 227)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 227. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3162 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-13-[(dimetilamino)metil]benzoil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 228)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(dimetilaminometil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 228. HRMS calculado para $C_{35}H_{42}N_6O_4$: 610,3268; encontrado 611,335 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-etenil-1*H*-indol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 229)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1t como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 229. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4$: 618,2955; encontrado 619,3002 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromo-1-etenil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-

7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 230)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1u como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 230. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}BrN_6O_4$: 646,1903; encontrado 647,1989 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-acetilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 231)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-acetilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 231. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_5$: 595,2795; encontrado 596,2861 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-4,5-diyodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 232)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1h como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 232. HRMS calculado para $C_{30}H_{30}FI_2N_5O_4S$: 829,0092; encontrado 830,0159 [forma $(M+H)^+$].

- 2-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 233)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 233. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2823 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-4-yodo-5-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 234)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1i como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 234. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}FIN_5O_4S$: 717,1282; encontrado 718,1352 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-bromo-1-etenil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 235)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1v como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 235. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}BrN_6O_4$: 646,1903; encontrado 647,198 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-cloro-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 236)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-cloro-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 236. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_4S$: 607,2020; encontrado 608,2107 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-amino-4-(metilsulfonil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 237)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-amino-4-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 237. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_6S_2$: 652,2137; encontrado 653,2224 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-yodo-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 238)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-yodo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 238. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}IN_5O_4S$: 699,1376; encontrado 700,145 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromo-3-cloro-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 239)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-cloro-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 239. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrClN_5O_4S$: 685,1125; encontrado 686,1217 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({1-[(metilsulfanil)metil]-1*H*-pirrol-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 240)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-(metilsulfanilmetil)pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 240. HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_4S$: 602,2675; encontrado 603,2756 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(quinoxalin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 241)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido quinoxalin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 241. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4$: 605,2750; encontrado 606,2831 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 242)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-metilindolo-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 242. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3035 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 243)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 243. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3129 [forma $(M+H)^+$].

- 7-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 244)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-*terc*-butoxicarbonil-2,3-dihidro-1*H*-oxalin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 244. HRMS calculado para $C_{39}H_{47}N_7O_6$: 709,3588; encontrado 710,3667 [forma $(M+H)^+$].

- 7-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 245)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-7-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 245. HRMS calculado para $C_{40}H_{48}N_6O_6$: 708,3635; encontrado 709,3715 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(hidroxiacetil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 246)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(2-cloroacetil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 246. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2817 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-bromotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 247)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 247. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1359; encontrado 638,1428 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 248)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 248. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}BrN_6O_4S$: 638,1311; encontrado 639,1389 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromotiofen-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 249)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiofeno-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 249. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1359; encontrado 638,1438

[forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromotiofen-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 250)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 250. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1359; encontrado 638,1443 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-etoxi-N-(4-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}bencil)propanamida (EJEMPLO 251)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-[(3-etoxipropanoilamino)metil]benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 251. HRMS calculado para $C_{38}H_{46}N_6O_6$: 682,3479; encontrado 683,3559 [forma $(M+H)^+$].

▪ (4-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}bencil)carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 252)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 252. HRMS calculado para $C_{38}H_{46}N_6O_6$: 682,3479; encontrado 683,3567 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-cloro-5-yodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 253)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1j como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 253. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}ClIN_5O_4S$: 719,0830; encontrado 720,0905 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-acetilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 254)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-acetilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 254. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_5$: 595,2795; encontrado 596,2875 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzaldehído (EJEMPLO 255)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-formilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 255. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_5$: 581,2638; encontrado 582,271 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-etenilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 256)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-vinilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 256. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_4$: 579,2845; encontrado 580,2931 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-etilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 257)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-etilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 257. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3077 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(metilsulfonil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 258)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metilsulfonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 258. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_6S$: 631,2465; encontrado 632,2549 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 259)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1w como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 259. HRMS calculado para $C_{30}H_{30}Cl_2FN_5O_4S$: 645,1379; encontrado 646,1449 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-

fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de *terc*-butilo (EJEMPLO 260)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-*terc*-butoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 260. HRMS calculado para $C_{37}H_{43}N_5O_6$: 653,3214; encontrado 654,3298 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-cloro-3-fluoro-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 261)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1l como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 261. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}ClFN_5O_4S$: 625,1926; encontrado 626,1997 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2,4-bis(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 262)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2,4-bis(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 262. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_4S$: 742,3049; encontrado 743,3126 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 263)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-cloro-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 263. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}ClN_7O_4S$: 685,2238; encontrado 686,2299 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-cloro-2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 264)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 264. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}ClN_6O_5S$: 624,1921; encontrado 625,2 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-bromo-2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 265)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromo-2-metoxi-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 265. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}BrN_6O_5S$: 668,1417; encontrado 669,1494 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}quinazolin-4(3H)-ona (EJEMPLO 266)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-oxo-3*H*-quinazolin-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 266. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_5$: 621,2699; encontrado 622,2775 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 267)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(2-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 267. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2603 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (EJEMPLO 268)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-7-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 268. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5$: 622,2903; encontrado 623,2977 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-5-yodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 269)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1g como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 269. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_4FSI$: 703,1125; encontrado 704,1203 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-cloro-2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 270)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-cloro-2-(2-oxo-1-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 270. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}ClN_7O_5S$: 687,2031; encontrado 688,2081 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 271)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-metil-2-(2-piridilmetil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 271. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2862 [forma $(M+H)^+$].

- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1*H*-indolo-2,3-diona (EJEMPLO 272)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2,3-dioxoindolin-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 272. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_6$: 622,2539; encontrado 623,2633 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(hidroximetil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 273)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(hidroximetil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 273. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583,2795; encontrado 584,2875 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-hidroxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 274)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-hidroxibenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 274. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_5$: 569,2638; encontrado 570,2727 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-cloro-4-(dimetilamino)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 275)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-cloro-4-(dimetilamino)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 275. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}ClN_6O_4S$: 636,2286; encontrado 637,2358 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromo-4-metoxitiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 276)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metoxi-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 276. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}BrN_5O_5S$: 667,1464; encontrado 668,153 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4,5-dibromotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 277)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4,5-dibromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 277. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}Br_2N_5O_4S$: 715,0463; encontrado 716,053 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 278)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-oxoindano-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 278. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_5$: 607,2795; encontrado 608,2871 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 279)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-oxoisoindolin-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 279. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5$: 608,2747; encontrado 609,2814 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 280)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-cloro-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 280. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_7O_5SCl$: 701,2187; encontrado 702,2257 [forma $(M+H)^+$].

- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridin-3-carboxilato de metilo (EJEMPLO 281)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-metoxicarbonilpiridin-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 281. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_6O_6$: 612,2697; encontrado 613,2776 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(2-hidroxietil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 282)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-(2-hidroxietil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 282. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_5$: 597,2951; encontrado 598,3031 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(metilsulfanil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 283)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metilsulfanilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 283. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4S$: 599,2567; encontrado 600,2656 [forma $(M+H)^+$].

- 4-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 284)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-cianopiridin-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 284. HRMS calculado para $C_{32}H_{33}N_7O_4$: 579,2594; encontrado 580,2682 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-5-nitrobenzoato de metilo (EJEMPLO 285)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-metoxicarbonil-5-nitro-benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 285. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_8$: 656,2595; encontrado 657,2679 [forma $(M+H)^+$].

- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (EJEMPLO 286)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3,5-bis(metoxicarbonil)benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 286. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_8$: 669,2798; encontrado 670,2847 [forma $(M+H)^+$].

- 3-bromo-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 287)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-bromo-5-metoxicarbonil-benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 287. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}BrN_5O_6$: 689,1849; encontrado 690,1936 [forma $(M+H)^+$].

- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benceno-1,3-dicarboxilato de *terc*-butil metilo (EJEMPLO 288)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-*terc*-butoxicarbonil-5-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 288. HRMS calculado para $C_{39}H_{45}N_5O_8$: 711,3268; encontrado 712,3342 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 289)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 289. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2597 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 290)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ba y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 290. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S_2$: 747,2662; encontrado 748,2743 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 291)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bb y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 291. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}ClN_7O_4S_2$: 767,2115; encontrado 768,2171 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 292)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bc y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 292. HRMS calculado para $C_{43}H_{43}N_7O_6S$: 785,2996; encontrado 786,307 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 293)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bd y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 293. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_6S$: 771,2839; encontrado 772,2895 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 294)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bg y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 294. HRMS calculado para $C_{42}H_{40}F_3N_7O_4S$: 795,2814; encontrado 796,2883 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 295)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bi y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 295. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3124 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 296)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bp y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 296. HRMS calculado para $C_{42}H_{40}N_7O_5F_3S$: 811,2764; encontrado 812,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[3-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 297)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bq y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 297. HRMS calculado para $C_{48}H_{47}N_7O_5S$: 833,3359; encontrado 834,3436 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metilpiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 298)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3br y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 298. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_4S$: 742,3049; encontrado 743,313 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 299)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bs y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 299. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_5S$: 758,2998; encontrado 759,3062 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 300)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 4-cloro-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 300. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_7O_5SCl$: 763,2344; encontrado 764,242 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*S*,4*S*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 301)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y la Preparación R2bu) y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 301. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 364,6536 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 302)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 2-bromopiridin-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 302. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}N_6O_4Br$: 694,1903; encontrado 695,1969 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 303)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 5-bromopiridin-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 303. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}N_6O_4Br$: 694,1903; encontrado 695,1974 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]- 7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 304)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 304. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_4S$: 622,2362; encontrado 623,2429 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 305)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido tiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 305. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_4S$: 622,2362; encontrado 623,2434 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 306)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 4-metil-2-morfolino-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 306. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_5S$: 721,3046; encontrado 722,311 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 307)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 307. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2595 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 308)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 2-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 308. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2582 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 309)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 2-clorotiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 309. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}ClN_6O_4S$: 656,1973; encontrado 657,2041 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 310)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 1-metilindolo-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 310. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_6O_4$: 668,3111; encontrado 669,3183 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 311)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 1-metil-5-fenil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 311. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_6O_4$: 694,3268; encontrado 695,3331 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 312)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 3-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 312. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_5O_6$: 673,2900; encontrado 674,2969 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridin-3-carboxilato de metilo (EJEMPLO 313)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 5-metoxicarbonilpiridin-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 313. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_6O_6$: 674,2853; encontrado 675,291 [forma $(M+H)^+$].

▪ 4-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridin-2-carboxilato de metilo (EJEMPLO 314)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 2-metoxicarbonilpiridin-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 314. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_6O_6$: 674,2853; encontrado 675,2914 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 315)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 315. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2903 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 316)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 316. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4S$: 588,2519; encontrado 589,2601 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 317)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 317. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2749 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-{[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 318)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 318. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4S$: 588,2519; encontrado 589,259 [forma

$(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bencil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-etil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 319)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 319. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_4S$: 678,2988; encontrado 679,3065 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 320)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 320. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3088 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 321)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 3-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 321. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3075 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(4-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 322)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 4-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 322. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3073 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 323)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 323. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}FN_5O_4$: 585,2751; encontrado 586,282 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 324)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 3-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 324. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}FN_5O_4$: 585,2751; encontrado 586,2827 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(4-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 325)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 4-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 325. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}FN_5O_4$: 585,2751; encontrado 586,2846 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-1[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-fluorobencil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 326)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 326. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2738; encontrado 683,2804 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 327)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 327. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_4S$: 678,2988; encontrado 679,3069 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-1[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-1[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 328)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 328. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2755 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 329)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 329. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2855 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 330)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 330. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,269 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 331)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 331. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2738; encontrado 683,2823 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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 (EJEMPLO 332)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ca y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 332. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2970 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 333)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cg y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 333. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_9O_4S$: 731,3002; encontrado 732,3086 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 334)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ch y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 334. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_9O_4S$: 731,3002; encontrado 732,3083 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 335)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ci y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 335. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}F_2N_9O_4S$: 767,2814; encontrado 768,2908 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(pirimidin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 336)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cj y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 336. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_9O_4S$: 729,2845; encontrado 730,2922 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 337)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ck y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 337. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_8O_4S_2$: 734,2457; encontrado 735,2523 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metilpiperidin-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 338)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3k y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 338. HRMS calculado para $C_{41}H_{48}N_8O_4S$: 748,3519; encontrado 375,1823 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 339)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3m y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 339. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S$: 689,2784; encontrado 690,2847 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-5-yodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 340)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3o y la Preparación R1g como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 340. HRMS calculado para $C_{31}H_{30}F_4IN_5O_4S$: 771,0999; encontrado 772,1074 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(buta-2,3-dien-1-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 341)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3s y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 341. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_7O_4S$: 703,2941; encontrado 704,3008 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 342)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3b y cloruro de 5-bromotiofeno-2-sulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 342. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}BrN_5O_5S_2$: 673,1028; encontrado 674,1114 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 343)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3b y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 343. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}BrN_5O_5S$: 667,1464; encontrado 668,153 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 344)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3bu y cloruro de bencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 344. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_5O_5S$: 651,2515; encontrado 652,2577 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 345)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ag y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 345. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}Cl_2N_7O_3S$: 767,2212; encontrado 768,2266 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 346)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3am y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 346. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3224 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 347)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ar y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 347. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_4SCl$: 761,2551; encontrado 762,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 348)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ax y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 348. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3117 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 349)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 349. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}BrN_6O_4S$: 652,1467; encontrado 653,1548 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 350)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3b y ácido de cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 350. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5S_2$: 686,2345; encontrado 687,2389 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 351)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3b y ácido de cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 351. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_5S_2$: 687,2298; encontrado 344,6232 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 352)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3b y ácido de cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 352. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_5S_2$: 688,2250; encontrado 689,2304 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 353)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3b y ácido de cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 353. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_8O_5S_2$: 690,2407; encontrado 691,2481 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-1{[5-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil]piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 354)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 354. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_8O_4S$: 638,2424; encontrado 639,25 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-1[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-1[5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil-1-piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 355)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 355. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,254 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 356)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 356. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,252 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 357)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 357. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_4S$: 640,2580; encontrado 641,268 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 358)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 358. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2807 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 359)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 359. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2807 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(5-feniltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 360)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 360. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_3S$: 621,2773; encontrado 622,2859 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 361)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 361. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_7O_3S$: 625,2835; encontrado 626,2919 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 362)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 362. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2592 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)tiofen-2-il]metil-1piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 363)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 363. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,2761 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 364)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 364. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_8O_4S$: 654,2737; encontrado 655,2814 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 365)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 365. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_8O_3S$: 626,2787; encontrado 627,2871 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-5-fenil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 366)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico

como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 366. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2756 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 367)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 367. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2794 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 368)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 368. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2727 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 369)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 369. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,274 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 370)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 370. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 653,2632 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 371)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 371. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_3S$: 624,2631; encontrado 625,2706 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 372)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 372. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2723 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 373)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar con 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 373. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,2747 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-cloro-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 374)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1k como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 374. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}ClFN_6O_4S$:

702,2191; encontrado 703,2273 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 375)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1i como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 375. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,28 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 376)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 376. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,2737 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]metillpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 377)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 377. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_3S$: 624,2631; encontrado 625,2697 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 378)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 378. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 379)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 379. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2816 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 380)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 380. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_8O_3S$: 626,2787; encontrado 627,2861 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 381)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 381. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2912 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 382)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 382. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_4S$: 667,2940; encontrado 668,3009 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 383)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 383. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,291 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 384)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 384. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2864 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 385)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 385. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,286 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 386)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 386. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2762 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 387)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 387. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2976 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 388)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 388. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 327,1501 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,3'-bitiofen-5-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 389)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 389. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_3S_2$: 627,2338; encontrado 628,2426 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 390)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 390. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2964 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 391)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 391. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2935 [forma $(M+H)^+$].

▪ [4-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}tiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 392)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 392. HRMS calculado para $C_{40}H_{47}N_7O_5S$: 737,3359; encontrado 738,3434 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 393)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 393. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2918 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 394)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 394. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_4S$: 666,2988; encontrado 667,3071 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonillpiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 395)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 395. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2910 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 396)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 396. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$: 655,2287; encontrado 656,2362 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 397)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 397. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2806 [forma $(M+H)^+$].

▪ [4-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3-metiltiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 398)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 398. HRMS calculado para $C_{41}H_{47}N_7O_6S$: 765,3309; encontrado 766,3374 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 399)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico

como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 399. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2922 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 400)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, como reactivos, para dar el EJEMPLO 400. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2854 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 401)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 401. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,6475 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- [4-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metiltiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 402)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 402. HRMS calculado para $C_{41}H_{47}N_7O_6S$: 765,3309; encontrado 766,3381 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 403)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 403. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2654 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 404)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 404. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2651 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 405)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 405. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2649 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 406)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 406. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2702 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 407)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 407. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,2545 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-metil-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 408)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 408. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}F_3N_6O_4S$: 718,2549; encontrado 719,2627 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 409)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 409. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2803 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 410)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 410. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4S_2$: 642,2083; encontrado 643,2166 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({5-[2-(trinuorometil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}carbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 411)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 411. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_7O_4F_3S$: 705,2345; encontrado 706,2421 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 412)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 412. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_6O_4F_3S$: 718,2549; encontrado 719,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 413)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 413. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}F_3N_6O_3S$: 690,2600; encontrado 691,2681 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 414)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 414. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 415)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido [2-(trifluorometil)-4-piridil]borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 415. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}F_3N_7O_3S$: 691,2552; encontrado 692,2610 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-

7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 416)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 416. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2889 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-1[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-4,5-bis(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 417) y

3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-cloro-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 418)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1k como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 417 y el EJEMPLO 418 que se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 417: HRMS calculado para $C_{42}H_{42}FN_7O_4S$: 759,3003; encontrado 760,3079 [forma $(M+H)^+$].
EJEMPLO 418: HRMS calculado para $C_{36}H_{36}ClFN_6O_4S$: 702,2191; encontrado 703,227 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-4,5-di(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 419) y

3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-cloro-3-fluoro-4-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 420)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1k como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 419 y el EJEMPLO 420 que se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 419: HRMS calculado para $C_{40}H_{38}FN_7O_4S$: 731,2690; encontrado 732,275 [forma $(M+H)^+$].
EJEMPLO 420: HRMS calculado para $C_{35}H_{34}ClFN_6O_4S$: 688,2035; encontrado 689,212 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[4-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 421)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 421. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2608 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 422)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 422. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2778 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[4-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 423)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 423. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2606 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 424)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 424. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2763 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[7-(6-metilpiridin-3-il)-2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 425)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-2,3-dihidrotieno[3,4-5][1,4]dioxino-7-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 425. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}N_6O_6S$: 708,2730; encontrado 709,2799 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 426)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 426. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_8O_3S$: 648,2631; encontrado 649,2731 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 427)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 427. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4S$: 693,3098; encontrado 347,6613 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(metoximetil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 428)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 428. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_6S$: 710,2886; encontrado 711,2966 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 429)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 429. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5S$: 695,2890; encontrado 696,2961 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(metilamino)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 430) y

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(metilamino)-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 431)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-cloro-3-(metilamino)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 430 (subproducto deshalogenado) y el EJEMPLO 431, que se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 430: HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4S$: 588,2519; encontrado 589,2593 [forma $(M+H)^+$].
EJEMPLO 431: HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4S$: 679,2941; encontrado 680,3015 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 432)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3b y 2-bromo-5-(clorometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 432. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_8O_3S$: 666,3101; encontrado 667,3171 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-(6-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiofen-1-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 433)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiofeno-1-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-

piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 433. HRMS calculado para $C_{40}H_{44}N_6O_4S$: 704,3145; encontrado 705,3219 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 434)

Se disolvió ácido 4-amino-5-bromo-2-tiofenocarboxílico (500 mg, 2,25 mmol) en PDO (2 ml) y agua (2 ml), después se añadió hidróxido sódico (194 mg, 4,86 mmol) a la mezcla agitada a 0 °C, después se añadió Boc_2O (1768 mg, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 116 horas mientras la mezcla de reacción se calentaba a t.a. Se añadió una solución acuosa de HCl (1 N, 4 ml) a la mezcla, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-metil-tiofeno-2-carboxílico resultante (316 mg, 0,93 mmol) y la Preparación R3b (488 mg, 0,93 mmol, en forma de bis sal de HCl) se acoplaron usando el Procedimiento General 7.

El producto resultante (320 mg, 0,42 mmol) se agitó en PDO (3 ml) y una solución acuosa de HCl (12,2 M, 103 µl, 1,26 mmol) a 50 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del compuesto de amino resultante y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 434. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,648 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-(naftalen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 435)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3be y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 435. HRMS calculado para $C_{45}H_{43}N_7O_4S$: 777,3098; encontrado 778,3185 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 436)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bf y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 436. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3205 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-(naftalen-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 437)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bt y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 437. HRMS calculado para $C_{45}H_{43}N_7O_4S$: 777,3098; encontrado 778,3177 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 438)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 438. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2654 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 439)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 439. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2661 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 440)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el

producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 440. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,2819 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-fluoro-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 441)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 441. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_5O_4S_2$: 673,2193; encontrado 674,2272 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 442)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 442. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}FN_5O_4S$: 667,2629; encontrado 668,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 443)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 443. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_4S$: 736,2455; encontrado 737,2524 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 444)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 444. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}FN_6O_5S$: 712,2843; encontrado 713,2916 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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 (EJEMPLO 445)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ca y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 445. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 701,2986 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 446)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cb y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 446. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2968 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 447)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cb y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 447. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 701,2985 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 448)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cf y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 448. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S_2$: 733,2505; encontrado 734,2596 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 449)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cf y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 449. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_3S_2$: 705,2556; encontrado 706,2666 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 450)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3d y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 450. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}FN_6O_4S$: 696,2894; encontrado 697,2968 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 451)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3d y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 451. HRMS calculado para $C_{37}H_{43}N_7O_3S$: 665,3148; encontrado 333,6636 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 452)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3d y 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactantes, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 452. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4S$: 693,3098; encontrado 694,3173 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclopropil-3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluoro-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 453)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 453. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}FN_5O_4S$: 679,2629; encontrado 680,2696 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 454)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 454. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}FN_6O_4S$: 694,2737; encontrado 695,2808 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 455)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 455. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}FN_6O_4S$: 680,2581; encontrado 681,2645 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 456)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 456. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}FN_6O_4S$: 680,2581; encontrado 681,2648 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclopropil-3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-fluoro-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 457)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 457. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S_2$: 685,2193; encontrado 686,2269 [forma $(M+H)^+$].

- 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 458)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 458. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}FN_6O_4S$: 694,2737; encontrado 695,2812 [forma $(M+H)^+$].

- 7-ciclopropil-3-[(4-hidroxi-1-1[(3*R*,4*R*)-1-1[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 459)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 459. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_4S$: 691,2941; encontrado 692,3024 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metilpiperidin-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 460)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3k y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 460. HRMS calculado para $C_{40}H_{48}N_8O_3S$: 720,3570; encontrado 361,1855 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 461)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3n y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 461. HRMS calculado para $C_{38}H_{45}N_7O_3S$: 679,3304; encontrado 340,6733 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-(2,2-difluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 462)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3p y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 462. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}F_2N_7O_3S$: 687,2803; encontrado 344,6487 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-(2,2-difluoroetil)-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-1[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 463)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3p y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 463. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_6O_4F_3S$: 718,2549; encontrado 719,2625 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(ciclopropilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 464)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3q y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 464. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_3S$: 677,3149; encontrado 339,6648 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-(ciclopropilmetil)-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 465)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3q y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento

General 9, para dar el EJEMPLO 465. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_6O_4FS$: 708,2894; encontrado 709,2973 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(ciclobutilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 466)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3r y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 466. HRMS calculado para $C_{40}H_{45}N_7O_4S$: 719,3254; encontrado 720,3333 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(ciclobutilmetil)-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 467)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3r y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 467. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}FN_6O_4S$: 722,3051; encontrado 723,3125 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(ciclobutilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 468)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3r y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 468. HRMS calculado para $C_{39}H_{45}N_7O_3S$: 691,3304; encontrado 692,3396 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2-fluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 469)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3u y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 469. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}FN_7O_3S$: 669,2897; encontrado 335,6529 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-(2-fluoroetil)-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 470)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3u y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 470. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4F_2S$: 700,2643; encontrado 701,2725 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2-hidroxietil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 471)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3w y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 471. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_4S$: 667,2941; encontrado 334,6543 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(2-hidroxietil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 472)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3w y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 472. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_6O_5FS$: 698,2687; encontrado 699,2757 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 473)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R1n y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, el producto en bruto resultante (35 mg, 0,052 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,16 ml, 0,156 mmol) en THF (2 ml) a 75 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 473. HRMS

calculado para $C_{31}H_{34}FN_5O_3$: 543,2646; encontrado 544,272 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 474)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R1n y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, el producto en bruto resultante (80 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,24 ml, 0,24 mmol) en THF (3 ml) a 75 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 474. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}FN_5O_3$: 543,2646; encontrado 544,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 475)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R1n y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, el producto en bruto resultante (74 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,22 ml, 0,22 mmol) en THF (3 ml) a 75 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 475. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,2940 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 476)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R1n y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, el producto en bruto resultante (88 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,26 ml, 0,26 mmol) en THF (3 ml) a 75 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 476. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,295 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 477)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R1n y 2-(clorometil)benzofurano como reactivos, el producto en bruto resultante (32 mg, 0,046 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,09 ml, 0,09 mmol) en THF (3 ml) a 75 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 477. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_4$: 565,2689; encontrado 566,2772 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 478)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R1n y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante (87 mg, 0,126 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,315 ml, 0,315 mmol) en THF (3 ml) a 75 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 478. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_4S$: 560,2206; encontrado 561,228 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 479)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R1n y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante (86 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,285 ml, 0,285 mmol) en THF (3 ml) a 75 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 479. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_4S$: 622,2362; encontrado 623,2442 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 480)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R1n y ácido 4-metil-2-feniltiazol-5-carboxílico como

reactivos, el producto en bruto resultante (90 mg, 0,117 mmol) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,293 ml, 0,293 mmol) en THF (3 ml) a 75 ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente), después con cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH-DCM) para dar el EJEMPLO 480. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2601 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 481)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2ab y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 481. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_5S$: 734,2999; encontrado 735,3045 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 482)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2am y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 482. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3167 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 483)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2aq y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 483. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3122 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 484)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2as y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 484. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}FN_7O_4S$: 745,2847; encontrado 373,6485 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 485)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2at y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 485. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 771,3439 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 486)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2au y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 486. HRMS calculado para $C_{46}H_{51}N_9O_4S$: 825,3785; encontrado 413,6974 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 487)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2av y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 487. HRMS calculado para $C_{45}H_{48}N_8O_5S$: 812,3469; encontrado 813,3555 [forma $(M+H)^+$].

Preparación de 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpirimidin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 488)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-bromo-2-metil-pirimidina como compuesto halo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 488. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2698 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(5-metilpirazin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 489)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-bromo-5-metil-pirazina como compuesto halo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 489. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2703 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(pirazin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-

3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 490)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-cloropirazina como compuesto halo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 490. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2547 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metilpiridazin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 491)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico en bruto resultante se hizo reaccionar con 3-cloro-6-metil-piridazina como compuesto halo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 491. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2709 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metilpirazin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 492)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metil-pirazina como compuesto halo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 492. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2699 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 493)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bf y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 493. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3171 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 494)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R3bj y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 494. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_4SCl$: 761,2551; encontrado 762,2622 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 495)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bk y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 495. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}FN_7O_4S$: 745,2847; encontrado 373,6504 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 496)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bl y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 496. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 771,3436 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 497)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bm y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 497. HRMS calculado para $C_{45}H_{48}N_8O_5S$: 812,3469; encontrado 813,3544 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 498)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 297 y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 498. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2956 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 499)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bo y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 499. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 379,6582 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 500)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bv y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 500. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3169 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(2-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 501)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bw y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 501. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}ClN_7O_4S$: 761,2551; encontrado 762,2633 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(2-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 502)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bx y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 502. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_4FS$: 745,2847; encontrado 746,2924 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[2-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 503)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2by y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 503. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 771,3447 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 504)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2bz y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 504. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3114 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 505)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2cc y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 505. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S_2$: 733,2505; encontrado 734,2591 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(furan-3-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 506)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2ce y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 506. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2733; encontrado 718,2818 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1H-indol-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 507)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2cl y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 507. HRMS calculado para $C_{43}H_{42}N_8O_4S$: 766,3050; encontrado 767,312 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1H-pirrol-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 508)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2cm y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 508. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2976 [forma $(M+H)^+$].

- 7-ciclopentil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 509)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2i y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 509. HRMS calculado para $C_{40}H_{45}N_7O_4S$: 719,3254; encontrado 718,3195 [forma $(M-H)^-$].

- 7-ciclohexil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 510)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2j y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 510. HRMS calculado para $C_{41}H_{47}N_7O_4S$: 733,3410; encontrado 732,3356 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-

il]carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 511)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R21 y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 511. HRMS calculado para $C_{40}H_{45}N_7O_5S$: 735,3203; encontrado 734,3166 [forma $(M-H)^-$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3-aminobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 512)

Usando el Procedimiento General 12, partiendo del EJEMPLO 203 y como material de partida, se obtuvo el EJEMPLO 512. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_4$: 568,2798; encontrado 569,2855 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[3-(metilamino)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 513)

Usando el Procedimiento General 13, partiendo del EJEMPLO 512 como reactivo de amino, se obtuvo el EJEMPLO 513. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 583,3036 [forma $(M+H)^+$].

- 4-acetil-7-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 514)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 244 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 514. HRMS calculado para $C_{41}H_{49}N_7O_7$: 751,3693; encontrado 752,3755 [forma $(M+H)^+$].

- 7-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 515) y

7-(4-clorofenil)-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 516)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 28 y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 515 y el EJEMPLO 516 y se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 515: HRMS calculado para $C_{48}H_{52}N_{10}O_3S$: 848,3945; encontrado 425,2060 [forma $(M+2H)^{2+}$].

EJEMPLO 516: HRMS calculado para $C_{41}H_{43}ClN_8O_3S$: 762,2867; encontrado 382,1494 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 517)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 28 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 517. HRMS calculado para $C_{40}H_{37}ClN_8O_3S$: 744,2398; encontrado 745,2471 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 518)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 28 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 518. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}ClN_7O_3S$: 733,2602; encontrado 367,6385 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 519)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 31 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 519. HRMS calculado para $C_{40}H_{37}FN_8O_3S$: 728,2693; encontrado 729,2757 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 520)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 520. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2612 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-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 (EJEMPLO 521)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como

reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 521. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_4S$: 758,3362; encontrado 380,1763 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il} metil)piperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 522)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 522. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 523)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 523. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2999 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]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 (EJEMPLO 524)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 524. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3108 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]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 (EJEMPLO 525)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 525. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3131 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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 (EJEMPLO 526)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 526. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}N_7O_4S$: 717,3098; encontrado 718,3145 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 527)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 527. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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 (EJEMPLO 528)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 528. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2852 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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 (EJEMPLO 529)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 529. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[5-({(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-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 530)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 530. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_8O_4S$: 740,2893; encontrado 741,2956 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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 (EJEMPLO 531)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 34 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 531. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 365,6619 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(furan-2-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 532)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 532. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_5S$: 625,2359; encontrado 626,2436 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 533)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 533. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_4S$: 639,2628; encontrado 640,2696 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 534)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 534. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2582 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 535)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 535. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4S$: 638,2675; encontrado 639,2750 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 536)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (4-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 536. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,254 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 537)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (3-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 537. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,2552 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metilfenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 538)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido m-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 538. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2793 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilfenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 539)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido o-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 539. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2793 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(4-metilfenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 540)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido p-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 540. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2792 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(furan-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 541)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 541. HRMS calculado para: 625,2359; encontrado $C_{34}H_{35}N_5O_5S$ 626,2425 [(forma $M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 542)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 542. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2544 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 543)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 543. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5S$: 640,2468; encontrado 641,2544 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 544)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 544. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2697 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 545)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 545. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_8O_4S$: 654,2737; encontrado 655,2823 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 546)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 546. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_4S$: 653,2784; encontrado 654,2848 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 547)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 547. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_8O_4S$: 654,2737; encontrado 655,2817 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 548)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 548. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5S$: 640,2468; encontrado 641,2541 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 549)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 549. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 653,2656 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 550)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido m-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 550. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2893 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 551)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 551. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$: 656,2239; encontrado 657,2318 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 552)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido p-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 552. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2908 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(4-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 553)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (4-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 553. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2656 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(3-nuorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 554)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (3-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 554. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2659 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 555)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 555. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$: 656,2239; encontrado 657,2300 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-fluoropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 556)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (3-fluoro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 556. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2425; encontrado 655,2499 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,2'-bitiofen-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 557)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 557. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_4S_2$: 641,2130; encontrado 642,2219 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,3'-bitiofen-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 558)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 558. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_4S_2$: 641,2131; encontrado (642,2210 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 559)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (2-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 559. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,2541 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(5-feniltiofen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 560)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 560. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_5O_4S$: 635,2566; encontrado 636,264 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 561)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 561. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_4S$: 639,2628; encontrado 640,2695 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-cloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 562)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (2-cloro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 562. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2194 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-cloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 563)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (3-cloro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 563. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2188 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 564)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (3-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 564. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2742 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 565)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 565. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2724 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 566)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (5-cloro-2-fluoro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 566. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}ClFN_6O_4S$: 688,2035; encontrado 689,2135 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2,5-dicloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 567)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 2,5-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 567. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4SCl_2$: 704,1740; encontrado 705,1819 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-fluoropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 568)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (2-fluoro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 568. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_6O_4S$: 654,2425; encontrado 655,251 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[(5-feniltiofen-2-il)sulfonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 569)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 342 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 569. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_5S_2$: 671,2236; encontrado 672,2297 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 570)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 342 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 570. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5S_2$: 672,2189; encontrado 337,1169 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 571)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 342 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 571. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_7O_5S_2$: 673,2141; encontrado 674,221 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 572)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 201 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 572. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3140 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(pirimidin-5-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-

dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 573)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 201 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 573. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2982 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(piridin-4-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}- 7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 574)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 201 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 574. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4$: 630,2955; encontrado 316,1552 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(piridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}- 7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 575)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 201 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 575. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4$: 630,2955; encontrado 631,3037 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 576)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 194 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 576. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3092 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(4,4'-bipiridin-2-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 577)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 194 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 577. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2978 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 578)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 342 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 578. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_7O_5S_2$: 675,2297; encontrado 676,2372 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(pirimidin-5-il)bencil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 579)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 69 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 579. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3115; encontrado 618,3169 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[3-(pirimidin-5-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 580)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 343 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 580. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2657 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(bifenil-3-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 581)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 69 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 581. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_5O_3$: 615,3209; encontrado 616,3306 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(bifenil-3-ilsulfonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 582)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 343 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 582. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_5S$: 665,2672; encontrado 666,2747 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[3-(piridin-4-il)bencil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 583)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 69 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 583. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_3$: 616,3162; encontrado 309,1648 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 584)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 197 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 584. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2425; encontrado (655,2508 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 585)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 195 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 585. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3109 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,4'-bipiridin-4-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 586)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 195 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 586. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2999 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 587)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 196 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 587. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3091 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3,4'-bipiridin-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 588)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 196 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 588. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2985 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 589)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 198 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 589. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3110 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,4'-bipiridin-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 590)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 198 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 590. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2996 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[3-(piridin-4-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 591)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 343 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 591. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2711 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 592)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 189 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 592. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3178 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)bencil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 593)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 69 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 593. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_3$: 619,3271; encontrado 620,3359 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 594)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 343 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 594. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_5S$: 669,2733; encontrado 670,2827 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2,3-dicloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 595)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 595. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4SCl_2$: 704,1740; encontrado 705,1807 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 596)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 596. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2699 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 597)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 597. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ 2-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-5-(piridin-4-il)tiofeno-3-carbonitrilo (EJEMPLO 598)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 212 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 598. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}N_7O_4S$: 661,2471; encontrado 662,2543 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 599)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 197 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 599. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_6O_4FS$: 668,2581; encontrado 669,2662 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 600)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (4-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 600. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(5-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 601)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (5-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 601. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2774 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil-1piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 602)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 602. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2757 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 603)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 603. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2768 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 604)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 604. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 651,2710 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonillpiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 605)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 605. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2700 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(4-cloropiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 606)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 606. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2207 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(4-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 607)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (4-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 607. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2838 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 608)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (5-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 608. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2845 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 609)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 609. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2829 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 610)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 610. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2825 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-aminopiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 611)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 611. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4S$: 666,2737; encontrado 667,2802 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 612)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 612. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_5S$: 681,2733; encontrado 682,2797 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 613)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 217 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 613. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3316 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[1-metil-5-(piridin-3-il)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 614)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 217 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 614. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3138 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 615)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 217 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 615. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3092 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 616)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 616. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}ClN_7O_4S$: 685,2238; encontrado 686,2306 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 617)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 217 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 617. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_8O_4$: 636,3173; encontrado 637,3251 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 618)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 217 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 618. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3128 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 619)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 197 y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 619. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_5S$: 684,2530; encontrado 685,2594 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(3-metoxipiridin-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 620)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 620. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_5S$: 681,2733; encontrado 682,2827 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(5-cloropiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 621)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 176 y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 621. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2200 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 622)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 622. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2863 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 623)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 623. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_5S$: 681,2733; encontrado 682,2807 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 624)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 624. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_5S$: 698,2687; encontrado 699,2764 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 625)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 625. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,287 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 626)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 626. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2424; encontrado 655,2505 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(3-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 627)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 627. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_5S$: 684,2530; encontrado 685,2598 [forma $(M+H)^+$].

▪ [4-(4-fluoro-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 628)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 628. HRMS calculado para $C_{40}H_{44}FN_7O_6S$: 769,3058; encontrado 770,3118 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil-1piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 629)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 629. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: encontrado 651,2752 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 630)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 630. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_5S$: 684,253; encontrado 685,2619 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 631)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 631. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2868 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 632)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 632. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_7O_4S$: 669,2534; encontrado 335,6352 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 633)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 633. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,647 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 634)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 634. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2914 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 635)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 635. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$: 655,2287; encontrado 656,2362 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 636)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 636. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2913 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 637)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 637. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2854 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 638)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 638. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2737 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 639)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 639. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2859 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-2-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 640)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 640. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}F_3N_7O_4S$: 719,2502; encontrado 720,2566 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 641)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 641. HRMS calculado para $C_{36}H_{34}F_4N_6O_4S$: 722,2299;

encontrado 723,2378 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-fluoro-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 642)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 642. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}FN_5O_4S_2$: 659,2036; encontrado 660,2108 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 643)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 643. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,26276; encontrado 652,2709 [forma $(M+H)^+$].

- [4-(2-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1,3-tiazol-5-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 644)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 644. HRMS calculado para $C_{39}H_{44}N_8O_6S$: 752,3104; encontrado 753,318 [forma $(M+H)^+$].

- [4-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 645)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y *N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 645. HRMS calculado para $C_{40}H_{46}N_8O_6S$: 766,3261; encontrado 767,3336 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-3,5-bis(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 646) y 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-cloro-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 647)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 239 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 646 y el EJEMPLO 647 y se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 646: HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_4S$: 755,3254; encontrado 756,3331 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 647: HRMS calculado para $C_{37}H_{39}ClN_6O_4S$: 698,2442; encontrado 699,253 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-cloro-4-metil-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 648)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 239 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 648. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}ClN_5O_4S$: 683,2333; encontrado 684,241 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-cloro-4-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 649)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 239 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 649. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$: 684,2286; encontrado 685,2365 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 650)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 650. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}F_3N_7O_4S$: 719,2502; encontrado 720,2575 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 651)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (2,6-difluoro-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 651. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}F_2N_7O_4S$: 687,2440; encontrado 688,2516 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 652)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (6-fluoro-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 652. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_7O_4S$: 669,25336; encontrado 670,2603 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-4-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 653) y 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-4,5-di(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 654)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 232 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 653 (subproducto deshalogenado) y el EJEMPLO 654 y se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 653: HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2424; encontrado 655,2502 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 654: HRMS calculado para $C_{40}H_{38}FN_7O_4S$: 731,2690; encontrado 732,2764 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-cloro-4-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 655)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 239 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 655. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}ClN_6O_4S$: 698,2442; encontrado 699,2514 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-cloro-4-metil-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 656)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 239 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 656. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}ClF_3N_6O_4S$: 752,2159; encontrado 753,2258 [forma $(M+H)^+$].

- [4-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 657)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con *N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 657. HRMS calculado para $C_{39}H_{44}N_8O_6S$: 752,3104; encontrado 753,3187 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 658)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 247 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 658. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2767 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[3-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 659)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 247 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 659. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2606 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 660)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 247 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 660. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2762 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[3-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 661)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 247 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 661. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2617 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonillpiperidin-4-il]carbonillpiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 662)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 248 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 662. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2564 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 663)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 248 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 663. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,26276; encontrado 652,272 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 664)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 248 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 664. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,256 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 665)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 248 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 665. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2727 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 666)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 249 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 666. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2601 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 667)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 249 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 667. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2766 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 668)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 249 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 668. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,26 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 669)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 249 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 669. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2756 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 670)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 250 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 670. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2615 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 671)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico de acuerdo con el

Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 671. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2542 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 672)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 672. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2702 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 673)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 673. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2648 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 674)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 674. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 327,1370 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 675)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 675. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}F_3N_7O_4S$: 705,2345; encontrado 706,2403 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(3-metoxipiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 676)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 676. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2638 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 677)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 677. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4S_2$: 642,2083; encontrado 643,2151 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 678)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 678. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2696 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 679)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 250 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 679. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,277 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(piridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-

3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 680)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 250 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 680. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2603 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 681)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 250 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 681. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2761 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-cloro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 682)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 253 y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 682. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2205 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-cloro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 683)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 253 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 683. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$: 684,2286; encontrado 685,2368 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-cloro-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 684)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 253 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 684. HRMS calculado para $C_{36}H_{34}ClF_3N_6O_4S$: 738,2003; encontrado 739,2071 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-fluorotiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 685)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 685. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}FN_7O_4S$: 697,2847; encontrado 349,6491 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(4-cloro-3-fluorotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 686)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 259 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 686 como un subproducto deshalogenado. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}ClFN_5O_4S$: 611,1769; encontrado 612,1852 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-3-fluorotiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 687)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 687. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}FN_6O_5S$: 724,2843; encontrado 363,1484 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-etoxipiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 688)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido (6-etoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 688. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_5S$: 698,2687; encontrado 350,1408 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-cloro-3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 689)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 259 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 689. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}ClFN_6O_4S$: 702,2191; encontrado 703,2265 [forma $(M+H)^+$].

- 5-(4-fluoro-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-

il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofen-2-il)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 690)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 690. HRMS calculado para $C_{36}H_{34}FN_7O_4S$: 679,2377; encontrado 680,2461 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-cloro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 691)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 253 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 691. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$: 684,2286; encontrado 685,2357 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-4-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 692)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 261 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 692. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,2826 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 693)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 261 y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 693. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,2816 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-ciclopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 694)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 263 y ácido ciclopropilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 694. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_4S$: 691,2941; encontrado 692,3038 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 695)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 261 y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 695. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_5S$: 698,2687; encontrado 350,1423 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-fluoro-4-metil-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 696)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 261 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 696. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_4S$: 736,2455; encontrado 737,2549 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 697)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 697. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}FN_7O_4S$: 693,2534; encontrado 694,2616 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 698)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 698. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_8O_4S$: 694,3050; encontrado 695,3133 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-fluoro-5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 699)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 699. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}FN_8O_4S$: 738,3112; encontrado 739,3183 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 700)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 700. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_5S$: 721,3046; encontrado 722,3118 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 701)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 349 y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 701. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_4S$: 676,2580; encontrado 677,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(metoximetil)-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 702)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 702. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_5S$: 694,2938; encontrado 695,302 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(metoximetil)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 703)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos. El producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 703. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_5S$: 694,2938; encontrado 695,3030 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-fluoro-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 704)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido [6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 704. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_5S$: 752,2404; encontrado 753,2476 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 705)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-b]piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 705. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}FN_8O_4S$: 708,2642; encontrado 709,2708 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-etil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 706)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 263 y etiltrifluoroborato potásico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 706. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4S$: 679,2941; encontrado 680,3022 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(dimetilamino)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 707) y 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-(dimetilamino)-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 708)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 275 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 707 (subproducto deshalogenado) y el EJEMPLO 708 y se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 707: HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_4S$: 602,2675; encontrado 603,2751 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 708: HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4S$: 693,3098; encontrado 694,3175 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metoxi-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 709)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 276 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 709. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2860 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-bromo-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 710) y

3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4,S-bis(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 711)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 277 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 710 y el EJEMPLO 711 y se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 710: HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_6O_4SBr$: 728,1780; encontrado 729,1856 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 711: HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3166 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato de metilo (EJEMPLO 712)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 287 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 712. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_6O_6$: 702,3166; encontrado 703,323 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 713)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 269 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 713. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2661 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(3-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 714)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 87 y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 714. HRMS calculado para $C_{40}H_{37}ClN_8O_3S$: 744,2398; encontrado 745,2479 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 715)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 87 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 715. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}ClN_7O_3S$: 733,2602; encontrado 734,2693 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 716)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 716. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2616 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 717)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 717. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2989 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 718)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 718. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3109 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 719)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 719. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3087 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 720)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 720. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}N_7O_4S$: 717,3098; encontrado 718,3169 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 721)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 721. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2639 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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 (EJEMPLO 722)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 722. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2823 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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 (EJEMPLO 723)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 723. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2846 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 724)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 724. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_8O_4S$: 740,2893; encontrado 741,2958 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 725)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 95 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 725. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 365,6635 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6'-metil-3,3'-bipiridin-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 726)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 303 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 726. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_4$: 707,3220; encontrado 708,329 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 727)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 727. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}FN_6O_4S$: 730,2737; encontrado 731,2812 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 728)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 728. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_6O_4SBr$: 714,1624; encontrado 715,1701 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 729)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 728 y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 729. HRMS calculado para $C_{41}H_{38}N_8O_4S$: 738,2737; encontrado 739,2816 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 730)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 728 y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 730. HRMS calculado para $C_{42}H_{44}N_8O_4S$: 756,3206; encontrado 757,3285 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(14-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 731)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 728 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 731. HRMS calculado para $C_{41}H_{38}F_3N_7O_4S$: 781,2658; encontrado 782,2735 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 732)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 732. HRMS calculado para $C_{41}H_{44}N_8O_3S$: 728,3257; encontrado 365,1688 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 733)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 733. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 358,6536 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 734)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 728 y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 734. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2969 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 735)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido (6-morfolino-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 735. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 386,1758 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 736)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 736. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}F_3N_7O_3S$: 753,2709; encontrado 754,2786 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 737)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 737. HRMS calculado para $C_{43}H_{47}N_9O_3S$: 769,3522; encontrado 770,3601 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil] piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 738)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 738. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_8O_3S$: 710,2787; encontrado 711,2881 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 739)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido [6-(hidroximetil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 739. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3019 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-tiazol-5-il] metil}-3-fenilpiperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 740)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-b]piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 740. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_9O_3S$: 739,3053; encontrado 370,6594 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 741)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido (5-fluoro-6-hidroxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 741. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}FN_7O_4S$: 719,2690; encontrado 720,2742 [forma $(M+H)^+$].

- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida (EJEMPLO 742)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carboxamida como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 742. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,296 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 743)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]metanol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 743. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 358,6526 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)metil] -7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 744)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 744. HRMS calculado para $C_{44}H_{47}N_7O_5S$: 785,3359; encontrado 393,6745 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 745)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 745. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3050; encontrado 366,1585 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo (EJEMPLO 746)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 746. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2954 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 747)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 2-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 747. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_5S$: 759,3203; encontrado 760,3268 [forma $(M+H)^+$].

- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 748)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y *N*-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 748. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_4S$: 758,3362; encontrado 380,1717 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- 3-1[4-hidroxi-1-(1(3*R*,4*R*)-1-[(6'-metil-2,3'-bipiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 749)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 302 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 749. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_4$: 707,3220; encontrado 708,3294 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 750)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 728 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 750. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 728,3013 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 751)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 751. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_3S$: 699,2991; encontrado 350,6573 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 752)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 752. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4S$: 679,2941; encontrado 680,3014 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-aminopiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-etil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 753)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 753. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_8O_4S$: 680,2893; encontrado 341,1534 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 754)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 754. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_7O_4F_3S$: 733,2658; encontrado 734,2738 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 755)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3c y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 755. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5S$: 695,2890; encontrado 696,2959 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 756)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cd y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 756. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2971 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclopropil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 757)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3g y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 757. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_3S$: 663,2991; encontrado 332,6581 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({3-fluoro-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 758)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3g y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido [6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]borónico de acuerdo con el

Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 758. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}F_4N_6O_5S$: 778,256; encontrado 779,2595 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-ciclobutil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 759)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3h y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 759. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_4S$: 705,3098; encontrado 706,3173 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 760)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3n y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 760. HRMS calculado para $C_{39}H_{45}N_7O_4S$: 707,3254; encontrado 708,3342 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 761)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3n y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 761. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}FN_6O_4S$: 710,3051; encontrado 711,3123 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 762)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3o y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 762. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}BrF_3N_6O_4S$: 720,1341; encontrado 721,1421 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 763)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 340 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 763. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_4S$: 736,2455; encontrado 737,253 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 764)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 762 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 764. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}F_3N_7O_4S$: 733,2658; encontrado 734,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 765)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 143 y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 765. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_7O_3F_3S$: 705,2709; encontrado 706,2759 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2,2-difluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 766)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3p y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 766. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}F_2N_7O_4S$: 715,2752; encontrado 716,2836 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(ciclopropilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 767)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3q y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 767. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_4S$: 705,3098;

encontrado 353,6637 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-[3-(dimetilamino)propil]-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-1{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 768)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3t y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 768. HRMS calculado para $C_{40}H_{46}FN_7O_4S$: 739,3316; encontrado 370,6742 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-(2-fluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 769)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3u y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 769. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}FN_7O_4S$: 697,2847; encontrado 698,2920 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ 7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 770)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3v y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 770. HRMS calculado para $C_{39}H_{46}N_8O_4S$: 722,3362; encontrado 362,1756 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 771)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3v y la Preparación R1g como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 771. HRMS calculado para $C_{39}H_{44}FN_7O_4S$: 725,3160; encontrado 363,6647 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 772)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3v y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico, Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 772. HRMS calculado para $C_{38}H_{46}N_8O_3S$: 694,3414; encontrado 348,1773 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 7-(2-hidroxietil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 773)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3w y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 773. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5S$: 695,2890; encontrado 696,2960 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 774)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 160 y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 774. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2970 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 775)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 61 y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 775. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 358,6539 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 776) y 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 777)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 62 y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 776 y el EJEMPLO 777 y se separaron mediante cromatografía.

EJEMPLO 776: HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2733; encontrado 718,2818 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 777: HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_5S$: 731,2890; encontrado 732,2963 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 778)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 402 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 778. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,6468 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-amino-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 779)

Usando el Procedimiento General 12, partiendo del EJEMPLO 185 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 779. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 326,6382 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 780)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 192 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 780. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_4$: 608,3111; encontrado 305,1639 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ N-(3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)acetamida (EJEMPLO 781)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 512 y ácido acético como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 781. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_6O_5$: 610,2903; encontrado 611,2989 [forma $(M+H)^+$].

▪ N-(3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)benzamida (EJEMPLO 782)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 512 y ácido benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 782. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5$: 672,30603; encontrado 673,3148 [forma $(M+H)^+$].

▪ (2-bromo-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofen-3-il)carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO 783)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3b y la Preparación R1o como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 783. HRMS calculado para $C_{35}H_{41}BrN_6O_6S$: 752,1992; encontrado 753,2074 [forma $(M+H)^+$].

▪ 2-cloro-N-(3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)acetamida (EJEMPLO 784)

El EJEMPLO 512 (100 mg, 0,176 mmol), cloruro de cloroacetilo (17 µl, 24 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (73 mg, 0,527 mmol) se agitaron en DMF (2 ml) a t.a. durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 784. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}ClN_6O_5$: 644,2514; encontrado 645,2606 [forma $(M+H)^+$].

▪ N-(3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)prop-2-enamida (EJEMPLO 785)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 512 y ácido acrílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 785. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5$: 622,2903; encontrado 623,2988 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il] carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 786)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 628 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 786. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_7O_4S$: 669,2534; encontrado 335,6337 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)tiofen-2-il] metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 787)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 392 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 787. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 319,6503 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 788)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 245 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 788. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_4$: 608,3111; encontrado 609,3200 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 789)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 644 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 789. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 327,137 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 790)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 645 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 790. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4S$: 666,2737; encontrado 334,1454 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 791)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 398 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 791. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,6473 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 792)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 657 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 792. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 653,2646 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[4-(aminometil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 793)

Usando el Procedimiento General 14, partiendo del EJEMPLO 252 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 793. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 292,1560 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ N-(4-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}bencil)prop-2-enamida (EJEMPLO 794)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 793 y ácido acrílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 794. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3134 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 795)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 788 y ácido acrílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 795. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_5$: 662,3217; encontrado 663,3297 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzamida (EJEMPLO 796)

La mezcla del EJEMPLO 208 (0,23 mmol), acetaldoxima (141 µl, 137 mg, 2,3 mmol, 10 equiv.) y tamiz molecular tratado con cloruro de cobre (II) (4Å, 50 mg) se agitó en MeOH (2 ml) durante 5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 796. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_6O_5$: 596,2747; encontrado 597,283 [forma $(M+H)^+$].

▪ ácido 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoico (EJEMPLO 797)

La mezcla del EJEMPLO 260 (0,66 mmol), ácido clorhídrico (ac. 1 N, 1,33 ml, 2 equiv.) en MeCN (2 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inyectó en una CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 797. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_6$:

597,2587; encontrado 598,2659 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-N-metilbenzamida (EJEMPLO 798)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 797 como reactante de ácido carboxílico y clorhidrato de metilamina como reactante de amina, se obtuvo el EJEMPLO 798. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_6O_5$: 610,2903; encontrado 611,2978 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-N,N-dimetilbenzamida (EJEMPLO 799)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 797 como reactante de ácido carboxílico y clorhidrato de dimetilamina como reactante de amina, se obtuvo el EJEMPLO 799. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_5$: 624,3060; encontrado 625,3139 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 800)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 797 como reactante de ácido carboxílico y morfolina como reactante de amina, se obtuvo el EJEMPLO 800. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_6$: 666,3166; encontrado 334,1668 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (EJEMPLO 801)

Una mezcla del EJEMPLO 263 (0,15 mmol) y cianuro de cobre (I) (156 mg, 1,74 mmol, 12 equiv.) en NMP (5 ml) se irradió con microondas durante 4 horas a 200 °C. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, ácido fórmico acuoso 5 mM - MeCN, después NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 801. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_4S$: 676,2580; encontrado 677,266 [forma $(M+H)^+$].

▪ (metil)sulfoniolato de (3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenilo) (EJEMPLO 802)

La mezcla del EJEMPLO 283 (0,267 mmol) y Oxona® (164 mg, 0,267 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml), agua (5 ml) y MeCN (5 ml) se agitó a t.a. durante 10 horas. Se añadió agua (30 ml) y MSM (3 ml) a la mezcla de reacción y se evaporó. Al residuo se añadió salmuera (30 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 802. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_5S$: 615,2515; encontrado 616,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-amino-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 803)

Usando el Procedimiento General 12, partiendo del EJEMPLO 285 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 803. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_6O_6$: 626,2853; encontrado 627,295 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-N-metoxi-N-metilbenzamida (EJEMPLO 804)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 797 como reactante de ácido carboxílico y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina como reactante de amina, se obtuvo el EJEMPLO 804. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_6$: 640,3009; encontrado 641,3089 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-(acetilamino)-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 805)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 803 y ácido acético como reactantes, se obtuvo el EJEMPLO 805. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_7$: 668,2958; encontrado 669,3036 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-(benzoilamino)-5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 806)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 803 y ácido benzoico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 806. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_6O_7$: 730,3115; encontrado 731,3194 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 807)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 86 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 807. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}N_7O_4SCl$: 735,2394; encontrado 736,2464 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 808)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 99 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 808. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3012 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 809)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 94 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 809. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2733; encontrado 718,2805 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 810)

Usando el Procedimiento General 15, partiendo del EJEMPLO 101 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 810. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_5S$: 732,2842; encontrado 733,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 811)

La mezcla del EJEMPLO 750 (0,137 mmol), mCPBA (24 mg, 0,137 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a t.a. durante 25 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 811. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2959 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 812)

Usando el Procedimiento General 10, partiendo del EJEMPLO 733 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 812. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S$: 701,2784; encontrado 702,2841 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 813)

La mezcla del EJEMPLO 103 (0,391 mmol) y *N*-metilpiperazina (96 µl, 87 mg, 0,872 mmol, 3 equiv.) y PDO (5 ml) se irradió con microondas durante un total de 9 horas a 150 °C. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 813. HRMS calculado para $C_{39}H_{46}N_8O_3S$: 706,3414; encontrado 707,3487 [forma $(M+H)^+$].

▪ ácido 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxílico (EJEMPLO 814)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 103 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo como reactivos, el producto en bruto se disolvió en MeOH (5 ml) y agua (5 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (74 mg, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a t.a. La mezcla de reacción se evaporó en agua, se neutralizó con una solución de HCl (ac., 1 N), se purificó mediante CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 814. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_5S$: 729,2733; encontrado 730,278 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 815)

Usando el Procedimiento General 15, partiendo del EJEMPLO 101 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 815. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_8O_5S$: 718,2686; encontrado 719,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 816)

Usando el Procedimiento General 15, partiendo del EJEMPLO 100 como reactante, se obtuvo el EJEMPLO 816. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2966 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 817)

Usando el Procedimiento General 13, partiendo del EJEMPLO 816 como reactante y yodometano como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 817. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3050; encontrado 731,3121 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*S*,4*S*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 818)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de 3-[[4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo de acuerdo con el Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)- 4-(2-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 818. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}N_4O_3S$: 542,2352; encontrado 543,2419 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 819)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 819. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}N_4O_3S$: 543,2352; encontrado 543,2401 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*S*,4*S*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 820)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cn y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 820. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_3$: 537,274; encontrado 538,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 821)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3co y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 821. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 537,2740; encontrado 538,2809 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*S*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 822)

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3H-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1e como reactantes, el producto de piperidina en bruto resultante se hizo reaccionar con la Preparación R1q-(3*R*,4*S*) de acuerdo con el Procedimiento General 7, para dar el EJEMPLO 822. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3S$: 544,2304; encontrado 544,2381 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*S*,4*R*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 823)

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3H-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1e como reactantes, el producto de piperidina en bruto resultante se hizo reaccionar con la Preparación R1q-(3*S*,4*R*) de acuerdo con el Procedimiento General 7, para dar el EJEMPLO 823. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3S$: 544,2304; encontrado 544,2394 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] tieno [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 824)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 824. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}FN_4O_3S$: 560,2257; encontrado 561,2301 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] tieno [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 825)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 825. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}FN_4O_3S$: 560,2257; encontrado 561,2331 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(o-tolilmetil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 826)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 826. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_4O_3S$: 556,2508; encontrado 557,2565 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(m-tolilmetil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 827)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 827. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_4O_3S$: 556,2508; encontrado 557,2597 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 828)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 828. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_6O_4S$: 648,2519; encontrado 649,2583 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(2-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 829)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 829. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$: 634,2362; encontrado 635,2429 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-cloro-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 830)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cq y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 830. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}ClN_5O_3$: 571,235; encontrado 572,2416 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-metoxi-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 831)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cr y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 831. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 568,2902 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-5*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4,6-diona (EJEMPLO 832)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cs y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 832. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 553,2689; encontrado 554,2762 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-metilisotiazol-4-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 833)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 833. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_6O_4S$: 572,2206; encontrado 573,2285 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 834)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3co y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 834. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_3$: 555,2646; encontrado 556,2701 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 835)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3co y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 835. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 555,2647; encontrado 556,2702 [forma

$(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(o-tolilmetil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 836)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3co y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 836. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_3$: 551,2896; encontrado 552,2943 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(m-tolilmetil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 837)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3co y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 837. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 551,2897; encontrado 552,2990 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 838)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 838. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_5O_4S_2$: 653,2130; encontrado 654,2212 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-bencil-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 839)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 839. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_5O_4S_2$: 667,2287; encontrado 668,2371 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-metilisotiazol-4-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil] metil] tieno [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 840)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 840. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_4S_2$: 577,1817; encontrado 578,1901 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(benzofuran-2-ilmetil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 841)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 2-(clorometil)benzofurano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 841. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_4O_4S$: 582,2301; encontrado 583,2376 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-piperidin-1-carbonil]-1*H*-indazol-5-carbonitrilo (EJEMPLO 842)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 5-ciano-1*H*-indazol-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 842. HRMS calculado para $C_{33}H_{31}N_7O_4S$: 621,2158; encontrado 622,2229 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-bencil-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] pirido [3,2-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 843)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 843. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4S$: 662,2675; encontrado 663,2743 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 844)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 844. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}FN_6O_4S$: 666,2425; encontrado 667,2498 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 845)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 845. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4S$: 662,2675; encontrado 663,2751 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[2-(4-piridil)tiazol-5-carbonil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 846)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 846. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}N_7O_4S$: 635,2314; encontrado 636,2401 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenil-1-[2-(4-piridil)tiazol-5-carbonil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 847)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cn y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 847. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}N_7O_4S$: 635,2315; encontrado 318,6241 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-[(2-fluorofenil)metil]tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 848)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 848. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}FN_6O_4S$: 666,2425; encontrado 667,2498 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-(bencilamino)-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 849)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ct y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 849. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_6O_3$: 642,3318; encontrado 322,1727 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[5-(4-piridil)tiofeno-2-carbonil] piperidin-4-carbonil] -4-piperidil] metil] pirido [3,2-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 850)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 850. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$: 634,2362; encontrado 635,2439 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 851)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 851. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_4S$: 649,2471; encontrado 650,2547 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 852)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cu y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 852. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}FN_6O_4$: 690,333; encontrado 346,1732 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 853)

Usando el Procedimiento General 5, Etapa 1, partiendo de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1s como compuesto de epóxido, se obtuvo el EJEMPLO 853. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}ClN_6O_4S$: 682,2129; encontrado 683,2201 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(5-pirimidin-5-iltiofeno-2-carbonil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 854)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido pirimidin-5-ilborónico para dar el EJEMPLO 854. HRMS calculado para $C_{33}H_{32}N_6O_4S_2$: 640,1926;

encontrado 641,1995 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-pirimidin-5-il-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 855)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido pirimidin-5-ilborónico para dar el EJEMPLO 855. HRMS calculado para $C_{33}H_{33}N_7O_4S_2$: 655,2035; encontrado 656,2132 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(5-pirimidin-5-iltiofeno-2-carbonil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 856)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido pirimidin-5-ilborónico para dar el EJEMPLO 856. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}N_7O_4S$: 635,2315; encontrado 636,2387 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(2-metilpirazol-3-il)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 857)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol para dar el EJEMPLO 857. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4S_2$: 642,2083; encontrado 643,2163 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 858)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol para dar el EJEMPLO 858. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_7O_4S_2$: 657,2192; encontrado 658,2279 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(2-metilpirazol-3-il)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 859)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3co y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol para dar el EJEMPLO 859. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2525 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metoxi-3-piridil)-4-metil-tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 860)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico para dar el EJEMPLO 860. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_5S_2$: 684,2189; encontrado 685,2269 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-amino-3-piridil)-4-metil-tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 861)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para dar el EJEMPLO 861 obtenido. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S_2$: 669,2192; encontrado 670,2245 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 862)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido (6-metil-3-piridil)borónico para dar el EJEMPLO 862. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S_2$: 668,2239; encontrado 669,2306 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-fluoro-5-(6-metil-3-piridil)tiofeno-2-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 863)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y la Preparación R1g como reactivos, el compuesto de yodo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido (6-metil-3-piridil)borónico para dar el EJEMPLO 863. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}FN_5O_4S_2$: 671,2036; encontrado 336,6092 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[5-(6-amino-3-piridil)-3-fluoro-tiofeno-2-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 864)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y la Preparación R1g como reactivos, el compuesto de yodo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para dar el EJEMPLO 864. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}FN_6O_4S_2$: 672,1989; encontrado 671,1926 [forma $(M-H)^-$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-fluoro-5-(6-piperazin-1-il-3-piridil)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 865)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cp y la Preparación R1g como reactivos, el compuesto de yodo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina para dar el EJEMPLO 865. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}FN_7O_4S_2$: 741,2567; encontrado 740,2504 [forma $(M-H)^-$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 866)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 866. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_3S_2$: 640,2290; encontrado 641,2336 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 867)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 867. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$: 656,2239; encontrado 657,2343 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-[[2-(6-piperazin-1-il-3-piridil)tiazol-5-il]metil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 868)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina para dar el EJEMPLO 868. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_8O_3S_2$: 710,2821; encontrado 356,1477 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-amino-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 869)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para dar el EJEMPLO 869. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_7O_3S_2$: 641,2243; encontrado 642,2342 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(3-metilimidazo[4,5-b]piridin-6-il)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 870)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-*b*]piridina para dar el EJEMPLO 870. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_8O_3S_2$: 680,2352; encontrado 341,1257 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iltiazol-5-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 871)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cp y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto de bromo en bruto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9

con ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico para dar el EJEMPLO 871. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_3S_2$: 665,2243; encontrado 333,6191 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 872)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cv y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 872. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_9O_4S$: 729,2845; encontrado 730,2937 [forma $(M+H)^+$].

▪ 1-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 873)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cw y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 873. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 727,2866 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 874)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cx y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 874. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 701,3000 [forma $(M+H)^+$].

▪ 1-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 875)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cw y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 875. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 351,1551 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 1-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 876)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cw y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 876. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 359,1535 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 877)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cx y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 877. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2979 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 878)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cx y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 878. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2961 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 879)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cy y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 879. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}BrN_7O_3S$: 701,1783; encontrado 702,1856 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 880)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cz y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 880. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_3S_2$: 717,2556; encontrado 718,2602 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 881)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cz y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 881. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_4S_2$: 745,2505; encontrado 746,2575 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-

piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 882)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cy y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 882. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}BrN_7O_4S$: 729,1733; encontrado 730,1797 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 883)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3da y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 883. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_6O_4S_2$: 744,2552; encontrado 745,2617 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 884)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 884. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_6O_3S_2$: 716,2603; encontrado 717,2680 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 885)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 885. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_6O_4S_2$: 732,2552; encontrado 733,2628 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 886)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3db y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 886. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 728,3012 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 887)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3db y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 887. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_3S$: 699,2991; encontrado 700,3065 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 888)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3db y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 888. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3013 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 889)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dc y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 889. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_6O_4S_2Cl$: 702,185; encontrado 703,1921 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 890)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3dc y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 890. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}ClN_6O_3S_2$: 674,1901; encontrado 675,1992 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 891)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dd y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 891. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_5S$: 729,2733; encontrado 730,2806 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 892)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3dd y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 892. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S$: 701,2784; encontrado 702,2878 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromotiazol-5-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 893)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3de y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 893. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}BrN_7O_4S$: 717,1733; encontrado 718,1792 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 894)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3de y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 894. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,305; encontrado 731,3146 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 895)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3de y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 895. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_5S$: 746,2999; encontrado 747,3071 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 896)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3de y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 896. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_5S$: 758,2999; encontrado 759,3064 [forma $(M+H)^+$].

▪ 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 897)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3df y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 897. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_8O_6S$: 786,2948; encontrado 787,3016 [forma $(M+H)^+$].

▪ 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 898)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3df y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 898. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_5S$: 758,2999; encontrado 759,3077 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-amino-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 899)

El EJEMPLO 830 (8 mg, 0,013 mmol), benzofenona imina (18 mg, 0,1 mmol), carbonato de cesio (11,1 mg, 0,033 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,3 mg, 0,002 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,1 mg, 0,001 mmol) se agitaron en tolueno abs. (3 ml) a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó, al residuo se añadieron una solución acuosa de HCl (1 N, 2 ml) y PDO (1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 899. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_3$: 552,2849; encontrado 551,2818 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-amino-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 900)

La solución del EJEMPLO 852 (110 mg, 0,159 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a 70 °C durante 90 minutos, después se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 900. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}FN_6O_3$: 570,2755; encontrado 286,1457 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ N-[3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-2-(2-oxoindolin-6-il)acetamida (EJEMPLO 901)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 900 como componente de amina y ácido 2-(2-oxoindolin-6-il)acético como reactante de ácido carboxílico, se obtuvo el EJEMPLO 901. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}FN_7O_5$: 743,3231; encontrado 372,6692 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ N-[3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]- 4-oxo-pirido[3,2-

d]pirimidin-6-il]-2-(3-hidroxifenil)acetamida (EJEMPLO 902)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 900 como componente de amina y ácido 3-hidroxifenilacético como reactante de ácido carboxílico, se obtuvo el EJEMPLO 902. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}FN_6O_5$: 704,3122; encontrado 353,1636 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 903)

El EJEMPLO 853 (320 mg, 0,468 mmol) se agitó en 4-metoxibencilamina (7 ml) a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 903. HRMS calculado para $C_{44}H_{45}N_7O_5S$: 783,3203; encontrado 784,326 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-amino-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 904)

La solución del EJEMPLO 903 (159 mg, 0,203 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a 70 °C durante 120 minutos, después se evaporó. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 904. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4S$: 663,2628; encontrado 332,6401 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ N-[3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-2-(2-oxoindolin-6-il)acetamida (EJEMPLO 905)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 904 como componente de amina y ácido 2-(2-oxoindolin-6-il)acético como reactante de ácido carboxílico, se obtuvo el EJEMPLO 905. HRMS calculado para $C_{46}H_{44}N_8O_6S$: 836,3105; encontrado 837,3173 [forma $(M+H)^+$].

▪ N-[3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-2-(3-hidroxifenil)acetamida (EJEMPLO 906)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 904 como componente de amina y ácido 3-hidroxifenilacético como reactante de ácido carboxílico, se obtuvo el EJEMPLO 906. HRMS calculado para $C_{44}H_{43}N_7O_6S$: 797,2996; encontrado 798,3073 [forma $(M+H)^+$].

▪ N-[3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-*d*]pirimidin-6-il]-2-fenil-acetamida (EJEMPLO 907)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo del EJEMPLO 904 como componente de amina y ácido fenilacético como reactante de ácido carboxílico, se obtuvo el EJEMPLO 907. HRMS calculado para $C_{44}H_{43}N_7O_5S$: 781,3046; encontrado 782,3136 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 908)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 879 como reactante y ácido fenilborónico como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 908. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_3S$: 699,2991; encontrado 700,3034 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 909)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 882 como reactante y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 909. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 728,3013 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-5-metil-7-fenil-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 910)

La suspensión del EJEMPLO 886 (0,052 mmol), yodometano (6,5 µl, 0,104 mmol) y K_2CO_3 (14,4 mg, 0,104 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 910. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3171 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-

metilpirrol-3-il)tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 911)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 890 y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 911. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_7O_3S_2$: 719,2712; encontrado 718,2672 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 912)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 890 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 912. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}N_8O_3S_2$: 720,2665; encontrado 721,2703 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 913)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 890 y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 913. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_6O_4S_2$: 706,2396; encontrado 707,2448 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il] metil] -3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 914)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 890 y ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 914. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_6O_4S_2$: 746,2709; encontrado 747,2782 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 915)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 879 como reactante y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 915. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_3S$: 702,3101; encontrado 703,3187 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 916)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 879 como reactante y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivo de boro, se obtuvo el EJEMPLO 916. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_3S$: 703,3053; encontrado 704,3159 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 917)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 879 como reactante y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo de boro, se obtuvo el EJEMPLO 917. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S$: 689,2784; encontrado 690,2875 [forma $(M+H)^+$].

- 7-(2-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 918)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 879 como reactante y ácido 2-furilborónico como reactivo de boro, se obtuvo el EJEMPLO 918. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S$: 689,2784; encontrado 690,2865 [forma $(M+H)^+$].

- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il] metil] -3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 919)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 879 como reactante y ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico como reactivo de boro, se obtuvo el EJEMPLO 919. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 730,3161 [forma $(M+H)^+$].

- 6-cloro-7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 920)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3dg y la Preparación R1c como reactivos, se

obtuvo el EJEMPLO 920. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}Cl_2FN_7O_3S$: 785,2118; encontrado 786,2163 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil] metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 921)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3dh y la Preparación R1c como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 921. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3208 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil] metil]-9-metil-pirimido [4,5-b] indol-4-ona (EJEMPLO 922)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3di y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 922. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3047 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-6,8-dimetilpirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-6]piridazin-4(3H)-ona (EJEMPLO 923)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dj y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 923. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,305; encontrado 731,3134 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 924)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dh y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 924. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3179 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil] metil] -7-fenil-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 925)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dk y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 925. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}ClN_7O_4S$: 761,2551; encontrado 762,2633 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-fluoro-5-(2-metil-4-piridil)tiofeno-2-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil] -4-hidroxi-4-piperidil] metil] -7-metil-6-(2-tienil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 926)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo de la Preparación R3dl como reactante halogenado y ácido 2-tienilborónico como reactivo de ácido borónico, se obtuvo 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-6-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona. Este intermedio se hizo reaccionar con la Preparación R1g de acuerdo con el Procedimiento General 7, y el compuesto de yodo en bruto se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9 con ácido (2-metil-4-piridil)borónico para dar el EJEMPLO 926. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}FN_6O_4S_2$: 750,2458; encontrado 751,2537 [forma $(M+H)^+$].

▪ N-[[3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil]- 4-oxo-7*H*-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-6-il]metil] acetamida (EJEMPLO 927)

2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmol) se disolvió en THF abs. (55 ml) y se enfrió a -78 °C, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmol) a la mezcla, se continuó agitando a -78 °C durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron en Celite y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (heptano-EEO, gradiente).

Una parte del producto en bruto (2,38 g, 5,81 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (2,44 g, 58,1 mmol) se disolvieron en una mezcla de PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitaron a 100 °C durante 70 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto de pirimidona se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 5 con la Preparación R1e como componente de epóxido.

El producto en bruto (3,5 g, 5,79 mmol), cianuro de cobre (I) (2,18 g, 24,32 mmol), cianuro de tetraetilamonio (950 mg, 6,08 mmol), tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (531 mg, 0,58 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,29 g, 2,32 mmol) se disolvieron en PDO abs. (45 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2,3 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó, el residuo se diluyó con MeOH (15 ml) y después se filtró de nuevo. El filtrado se evaporó en Celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH, gradiente).

El producto de ciano protegido con Boc resultante (2,42 g, 4,81 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de

TFA (1,11 ml, 14,47 mmol), ácido fórmico (6,29 ml, 166,6 mmol) y DCM (60 ml) a t.a. durante 52 horas. A la mezcla de reacción se añadieron K_2CO_3 (25 g) y DCM (180 ml) y se extrajo con agua (2 x 160 ml). La capa orgánica se evaporó.

El producto de piperidina en bruto se hizo reaccionar con ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-piperidin-4-carboxílico usando el Procedimiento General 7.

El producto protegido con Boc resultante (798 mg, 1,16 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (266 ml, 3,48 mmol), ácido fórmico (503 µl, 13,3 mmol) y DCM (15 ml) a t.a. durante 164 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (2,8 g) y se extrajo con agua (2 x 75 ml). La capa orgánica se evaporó.

El producto de piperidina en bruto se hizo reaccionar con cloruro de 3-fluoro-bencilo de acuerdo con el Procedimiento General 6.

El producto en bruto resultante (534 mg, 0,76 mmol) y níquel Raney (240 mg) se agitaron en una solución de amoniaco en metanol (7 M, 15 ml) en una atmósfera de hidrógeno (2 bar) durante 68 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó.

El producto de aminometilo en bruto se hizo reaccionar con ácido acético de acuerdo con el Procedimiento General 7.

El producto resultante (85,7 mg, 0,115 mmol) se agitó en una solución de TBAF (1 M en THF, 223 µl, 0,223 mmol) y THF (0,5 ml) a 75 °C durante 65 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 927. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}FN_6O_4$: 614,3017; encontrado 615,3082 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(p-tolilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil] metil]-6-(2-tienil)- 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 928)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmol) en THF (abs., 55 ml) y se enfrió a -78 °C, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmol) a la mezcla, se continuó agitando a -78 °C durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron en Celite y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano-EEO).

Una parte del producto en bruto (2,0 g, 4,88 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (2,05 g, 48,8 mmol) se disolvieron en una mezcla de PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitaron a 100 °C durante 65 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto de pirimidona se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 5 con la Preparación R1e como componente de epóxido.

El producto protegido con Boc resultante (930 mg, 1,54 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (363 µl, 4,74 mmol), ácido fórmico (2,06 ml, 54,6 mmol) y DCM (18,6 ml) a t.a. durante 46 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (6,5 g) y se extrajo con agua (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se trituró con agua (5 ml) para dar un compuesto sólido, que se retiró por filtración y se secó. El producto de piperidina en bruto se hizo reaccionar con ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico usando el Procedimiento General 7.

El producto protegido con Boc en bruto (647 mg, 0,82 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (188 µl, 2,46 mmol), ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmol) y DCM (13 ml) a t.a. durante 214 horas. A la mezcla de reacción, se añadió K_2CO_3 (1,99 g). La solución se extrajo con agua (2 x 70 ml) y la capa orgánica se evaporó.

El producto en bruto se *N*-alquiló con cloruro de 4-metil-bencilo de acuerdo con el Procedimiento General 6.

El compuesto alquilado en bruto (165 mg, 0,21 mmol), ácido 2-tienilborónico (41 mg, 0,32 mmol), cloruro de litio (27 mg, 0,63 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) se disolvieron en una solución acuosa Na_2CO_3 (2 M, 265 µl, 0,53 mmol), tolueno (4 ml) y EtOH (4 ml) y se agitó a 80 °C durante 23 horas. La parte insoluble se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 25 mM-MeCN, gradiente).

El producto resultante (72 mg, 0,096 mmol) se agitó en una solución de TBAF (1 M en THF, 144 µl, 0,144 mmol) y THF (0,5 ml) a 75 °C durante 65 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 928. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_3S$: 621,2773; encontrado 622,2846 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(p-tolilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil] metil] -6-(3-tienil)- 7*H*-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 929)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmol) en THF (abs., 55 ml) y se enfrió a -78 ºC, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 ºC durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmol) a la mezcla, se continuó agitando a -78 ºC durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron en Celite y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano-EEO).

Una parte del producto en bruto (2,0 g, 4,88 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (2,05 g, 48,8 mmol) se disolvieron en una mezcla de PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitaron a 100 ºC durante 65 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto de pirimidona se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 5 con la Preparación R1e como componente de epóxido.

El producto protegido con Boc resultante (930 mg, 1,54 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (363 µl, 4,74 mmol), ácido fórmico (2,06 ml, 54,6 mmol) y DCM (18,6 ml) a t.a. durante 46 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (6,5 g) y se extrajo con agua (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se trituró con agua (5 ml) para dar un compuesto sólido, que se retiró por filtración y se secó. El producto de piperidina en bruto se hizo reaccionar con ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico usando el Procedimiento General 7.

El producto protegido con Boc en bruto (647 mg, 0,82 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (188 µl, 2,46 mmol), ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmol) y DCM (13 ml) a t.a. durante 214 horas. A la mezcla de reacción, se añadió K_2CO_3 (1,99 g). La solución se extrajo con agua (2 x 70 ml) y la capa orgánica se evaporó.

El producto en bruto se *N*-alquiló con cloruro de 4-metil-bencilo de acuerdo con el Procedimiento General 6.

El compuesto alquilado en bruto (170 mg, 0,21 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (67 mg, 0,32 mmol), cloruro de litio (27 mg, 0,63 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) se disolvieron en una solución acuosa Na_2CO_3 (2 M, 265 µl, 0,53 mmol), tolueno (4 ml) y EtOH (4 ml) y se agitó a 80 ºC durante 23 horas. La parte insoluble se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

El producto resultante (72 mg, 0,096 mmol) se agitó en una solución de TBAF (1 M en THF, 144 µl, 0,144 mmol) y THF (0,5 ml) a 75 ºC durante 60 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 929. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_3S$: 621,2773; encontrado 622,2834 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-(2-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(p-tolilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil] metil] -7*H*-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 930)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmol) en THF (abs., 55 ml) y se enfrió a -78 ºC, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 ºC durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmol) a la mezcla, se continuó agitando a -78 ºC durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron en Celite y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano-EEO).

Una parte del producto en bruto (2,0 g, 4,88 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (2,05 g, 48,8 mmol) se disolvieron en una mezcla de PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitaron a 100 ºC durante 65 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto de pirimidona se hizo reaccionar usando el Procedimiento General 5 con la Preparación R1e como componente de epóxido.

El producto protegido con Boc resultante (930 mg, 1,54 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (363 µl, 4,74 mmol), ácido fórmico (2,06 ml, 54,6 mmol) y DCM (18,6 ml) a t.a. durante 46 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (6,5 g) y se extrajo con agua (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se trituró con agua (5 ml) para dar un compuesto sólido, que se retiró por filtración y se secó. El producto de piperidina en bruto se hizo reaccionar con ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenilpiperidin-4-carboxílico usando el Procedimiento General 7.

El producto protegido con Boc en bruto (647 mg, 0,82 mmol) se desprotegió agitando en una mezcla de TFA (188 µl, 2,46 mmol), ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmol) y DCM (13 ml) a t.a. durante 214 horas. A la mezcla de reacción, se añadió K_2CO_3 (1,99 g). La solución se extrajo con agua (2 x 70 ml) y la capa orgánica se evaporó.

El producto en bruto se N-alquiló con cloruro de 4-metil-bencilo de acuerdo con el Procedimiento General 6.

El compuesto alquilado en bruto (170 mg, 0,21 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (44 mg, 0,32 mmol), cloruro de litio (27 mg, 0,63 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) se disolvieron en una solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 265 µl, 0,53 mmol), tolueno (4 ml) y EtOH (4 ml) y se agitó a 80 °C durante 22 horas. La parte insoluble se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

El producto resultante (70 mg, 0,09 mmol) se agitó en una solución de TBAF (1 M en THF, 138 µl, 0,138 mmol) y THF (0,5 ml) a 75 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente) para dar el EJEMPLO 930. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}FN_5O_3$: 633,3115; encontrado 634,3194 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-fluoro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil]metil]-7-metil-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 931)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2dj y (4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*,4*R*)- 4-(1-oxa-6-azaespiro[2,5]oct-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metanona como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 931. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil] metil]-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-b]pirrolizin-4-ona (EJEMPLO 932)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2dk y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 932. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_4S$: 691,2941; encontrado 346,6539 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil]metil]-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-ona (EJEMPLO 933)

Usando el Procedimiento General 11, partiendo de la Preparación R2dl y la Preparación R1m como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 933. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_4S$: 705,3098; encontrado 706,3172 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*S*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 934)

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1e como componente de epóxido, el producto en bruto se hizo reaccionar con la Preparación R1q-(3*R*,4*S*) de acuerdo con el Procedimiento General 7 para dar el EJEMPLO 934. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; encontrado 532,2388 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*S*,4*R*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 935)

Usando el Procedimiento General 5, partiendo de 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la Preparación R1e como componente de epóxido, el producto en bruto se hizo reaccionar con la Preparación R1q-(3*S*,4*R*) de acuerdo con el Procedimiento General 7 para dar el EJEMPLO 935. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; encontrado 532,2388 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*S*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 936)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (600 mg, 2,11 mmol) en THF abs. (12 ml) y se enfrió a -78 °C, después se añadió una solución de LDA (2,0 M, 1,2 ml, 2,4 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió yodometano (158 µl, 2,53 mmol) a la mezcla, se continuó agitando a -78 °C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Una parte del producto en bruto (300 mg, 1,01 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (423 mg, 10,1 mmol) se disolvieron en una mezcla de PDO y agua (4 ml, v/v=1:1) y se agitaron a 100 °C durante 142 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N, 9,5 ml). El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Usando el Procedimiento General 5, partiendo del producto en bruto y la Preparación R1e como componente de epóxido, el producto resultante (140 mg, 0,28 mmol) se agitó después en una solución de TBAF (1 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmol) a 90 °C durante 24 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 25 mM-MeCN, ISO39).

El producto desililado resultante (23,5 mg, 0,065 mmol) se agitó en una mezcla de solución acuosa de HCl (0,65 ml) y PDO (0,5 ml) a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó.

El producto en bruto se hizo reaccionar con la Preparación R1q-(3*R*,4*S*) de acuerdo con el Procedimiento General 7 para dar el EJEMPLO 936. HRMS calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_3S$: 545,2460; encontrado 546,2546 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*S*,4*R*)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 937)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (600 mg, 2,11 mmol) en THF abs. (12 ml) y se enfrió a -78 °C, después se añadió LDA (2,0 M, 1,2 ml, 2,4 mmol) a la mezcla y se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió yodometano (158 µl, 2,53 mmol) a la mezcla, se continuó agitando a -78 °C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 5 µm, NH_4HCO_3 acuoso 5 mM-MeCN, gradiente).

Una parte del producto en bruto (300 mg, 1,01 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (423 mg, 10,1 mmol) se disolvieron en una mezcla de PDO y agua (4 ml, v/v=1:1) y se agitaron a 100 °C durante 142 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 N, 9,5 ml). El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Usando el Procedimiento General 5, partiendo del producto en bruto y la Preparación R1e como componente de epóxido, el producto resultante (140 mg, 0,28 mmol) se agitó después en una solución de TBAF (1 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmol) a 90 °C durante 24 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por CL preparativa (en una columna C-18 Gemini-NX 10 µm, NH_4HCO_3 acuoso 25 mM-MeCN, ISO39).

El producto desililado resultante (23,5 mg, 0,065 mmol) se agitó en una mezcla de solución acuosa de HCl (0,65 ml) y PDO (0,5 ml) a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó.

El producto en bruto se hizo reaccionar con la Preparación R1q-(3*S*,4*R*) de acuerdo con el Procedimiento General 7 para dar el EJEMPLO 937. HRMS calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_3S$: 545,246; encontrado 546,2527 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 938)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cy y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 938. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_9O_4S$: 731,3002; encontrado 732,3057 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 939)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cy y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 939. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2734; encontrado 718,2804 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil] -4-piperidil] metil] tieno [3,4-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 940)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dc y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 940. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}N_6O_5S_2$: 734,2345; encontrado 735,2417 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 941)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dc y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 941. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S_2$: 748,2614; encontrado 749,2704 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 942)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de R3cy y R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 942. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3135 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 943)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dc y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 943. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_6O_5S_2$: 774,2658; encontrado 775,2733 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 944)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y la Preparación R1x como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 944. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_4S$: 713,2784; encontrado 714,2859 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 945)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cy y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 945. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3050; encontrado 731,3113 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 946)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ar y la Preparación R1x como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 946. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_7O_4SCl$: 747,2395; encontrado 748,2461 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 947)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bo y la Preparación R1x como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 947. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2968 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 948)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3as y la Preparación R1x como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 948. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_7O_4FS$: 731,2690; encontrado 732,2765 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 949)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ax y la Preparación R1x como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 949. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2951 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 950)

Se agitó 2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxilato de etilo (0,75 mmol) con hidrato de hidróxido de litio (3 mmol) en una mezcla de agua (2 ml) y metanol (2 ml) a 40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una

solución acuosa 1 N de HCl (3 ml) y después se evaporó. El ácido 2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxílico en bruto resultante se hizo reaccionar con R3ax de acuerdo con el Procedimiento General 7 para dar el EJEMPLO 950. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_6S$: 759,2839; encontrado 760,2908 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(2-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 951)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3cy y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con ácido 2-furilborónico de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 951. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2734; encontrado 718,2801 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)tieno [3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 952)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dc y la Preparación R1d como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 952. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S_2$: 747,2661; encontrado 748,2722 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona, enantiómero 1 (EJEMPLO 953) y 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona, enantiómero 2 (EJEMPLO 954)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dm y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 953 y el EJEMPLO 954 y se separaron por cromatografía líquida.

EJEMPLO 953: HRMS calculado para $C_{41}H_{39}N_7O_4F_2S$: 763,2752; encontrado 382,6463 [forma $(M+2H)^{2+}$].

EJEMPLO 954: HRMS calculado para $C_{41}H_{39}N_7O_4F_2S$: 763,2752; encontrado 382,6463 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona, enantiómero 1 (EJEMPLO 955) y 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona, enantiómero 2 (EJEMPLO 956)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3dn y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvieron el EJEMPLO 955 y el EJEMPLO 956 y se separaron por cromatografía líquida.

EJEMPLO 955: HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_5F_2S$: 793,2858; encontrado 794,2910 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 956: HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_5F_2S$: 793,2858; encontrado 794,2960 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 957)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 5-(clorometil)-4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 957. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3215 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 958)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 5-(clorometil)-4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 958. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_4S$: 743,3254; encontrado 744,3323 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 959)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3af y la Preparación R1d como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 959. HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_6S$: 787,3152; encontrado 788,3226 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-4-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 960)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 960. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,2303 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-4-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 961)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 961. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3140 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 962)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)-2-metoxi-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 962. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3126 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 963)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)-2-metoxi-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 963. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5$: 663,3169; encontrado 664,3251 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 964)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3bu y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 964. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_5O_5FS$: 669,2421; encontrado 670,2489 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 965)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3ax y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 965. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_5O_6FS$: 699,2527; encontrado 700,2596 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] -7-fenil-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 966)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3bu y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 966. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_5O_5FS$: 669,2421; encontrado 670,2492 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] -7-(4-metoxifenil)pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 967)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3ax y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 967. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_5O_6FS$: 699,2527; encontrado 700,2598 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] -7-fenil-pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 968)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3bu y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 968. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_5O_5FS$: 669,2421; encontrado 670,2494 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil] metil] -7-(4-metoxifenil)pirrolo [2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 969)

Usando el Procedimiento General 8, partiendo de la Preparación R3ax y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 969. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_5O_6FS$: 699,2527; encontrado 700,2598 [forma $(M+H)^+$].

▪ 7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-

f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 970)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cy y 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 970. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_7O_3Br$: 605,1750; encontrado 606,1826 [forma $(M+H)^+$].

- 7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 971)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3dc y 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 971. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_6O_3SCl$: 578,1867; encontrado 579,1947 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 972)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3bu y ácido pirazin-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 972. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_4$: 617,2751; encontrado 618,2826 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 973)

Usando el Procedimiento General 7, partiendo de la Preparación R3ax y ácido pirazin-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 973. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_5$: 647,2856; encontrado 648,2931 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 974)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-6-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 974. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3178 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 975)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-6-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 975. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3285 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 976)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-4,6-dimetil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 976. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_3$: 631,3271; encontrado 632,3338 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 977)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-4,6-dimetil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 977. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4$: 661,3377; encontrado 662,3424 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 978)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 970 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 978. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3022 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 979)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 970 y ácido (4-metoxifenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 979. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3127 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 980)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 971 y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 980. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_3S$: 620,2570; encontrado 621,2627 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 981)

Usando el Procedimiento General 9, partiendo del EJEMPLO 971 y ácido (4-metoxifenil)borónico como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 981. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2676; encontrado 651,2745 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 982)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 3-(bromometil)piridazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 982. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3017 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 983)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 3-(bromometil)piridazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 983. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3139 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 984)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-5-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 984. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3172 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 985)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-5-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 985. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3314 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 986)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 986. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3022 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 987)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 987. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3128 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 988)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-4-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 988. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3158 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 989)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-4-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 989. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3298 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 990)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 4-(clorometil)-2-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 990. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3179 [forma

(M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 991)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 4-(clorometil)-2-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 991. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3282 [forma (M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 992)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 3-(clorometil)-6-metoxi-piridazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 992. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3129 [forma (M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 993)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 3-(clorometil)-6-metoxi-piridazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 993. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5$: 663,3169; encontrado 664,3223 [forma (M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 994)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-3-metoxi-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 994. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3142 [forma (M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 995)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3bu y 2-(clorometil)-3-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 995. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3214 [forma (M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 996)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-3-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 996. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3265 [forma (M+H)$^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 997)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ax y 2-(clorometil)-3-metoxi-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 997. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5$: 663,3169; encontrado 664,3211 [forma (M+H)$^+$].

▪ 4-[[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 998)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ca y 4-(clorometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 998. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_3$: 628,2910; encontrado 629,2987 [forma (M+H)$^+$].

▪ 5-[[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 999)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ch y 4-(bromometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 999. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_9O_3$: 631,3019; encontrado 632,3066 [forma (M+H)$^+$].

▪ 5-[[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-1-

piperidil]metil]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1000)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3ca y 4-(bromometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1000. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_3$: 628,2910; encontrado 629,2976 [forma $(M+H)^+$].

▪ 5-[[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1001)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cy y 5-(bromometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 1001. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_9O_3$: 631,3019; encontrado 632,3068 [forma $(M+H)^+$].

▪ 4-[[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil] metil] piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1002)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3cy y 4-(clorometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 1002. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_9O_3$: 631,3019; encontrado 632,3071 [forma $(M+H)^+$].

▪ 4-[[(3*R*,4*R*)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-tieno[3,4-*d*] pirimidin-3-il]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridin-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1003)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3dc y 4-(clorometil)piridin-2-carbonitrilo como reactivos, el producto en bruto resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el Procedimiento General 9, para dar el EJEMPLO 1003. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_8O_3S$: 648,2631; encontrado 649,2693 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1004)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)-5-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1004. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2793 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1005)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1005. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_3S$: 620,2570; encontrado 621,2619 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1006)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)-4-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1006. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2791 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-4-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1007)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 4-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1007. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_3S$: 620,2570; encontrado 621,2656 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1008)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)-4,6-dimetil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1008. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_3S$: 648,2883; encontrado 649,2952 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1009)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 4-(clorometil)-2-metoxi-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1009. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2744 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1010)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 4-(clorometil)-2-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1010. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2805 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1011)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)-6-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1011. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2792 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1012)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)-3-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1012. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2782 [forma $(M+H)^+$].

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1013)

Usando el Procedimiento General 6, partiendo de la Preparación R3da y 2-(clorometil)-3-metoxi-pirazina como reactivos, se obtuvo el EJEMPLO 1013. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2764 [forma $(M+H)^+$].

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A: Evaluación de la inhibición de USP7 mediante lecturas de intensidad de la fluorescencia (FLINT)

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.

Las reacciones de USP7 se realizaron en un volumen de 50 µl, en placas negras sólidas de bajo nivel de unión de 384 pocillos (Corning 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 %.

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).

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_{50}), 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).

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*

Los estudios de citotoxicidad se evaluaron mediante ensayo MTT y se llevaron a cabo en líneas celulares MM1S de mieloma múltiple o Z138 de linfoma de células del manto. 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 microcultivo de tetrazolio (Carmichael et al., Cancer Res. 1987, 47, 936-942). Los resultados se expresaron en CI_{50} (la concentración del compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50 %) y se

presentan en la Tabla 1 siguiente.

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

Tabla 1: CI_{50} de la inhibición de USP7 y de citotoxicidad para células MM1S o Z138

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
1	1,4E-07	2,8E-06	19	1,2E-08	2,4E-09
2	7,9E-08	NT	20	9,3E-09	NT
3	4,9E-09	3,3E-09	21	5,1E-08	1,9E-08
4	3,3E-09	3,4E-09	22	7,3E-08	NT
5	5,2E-08	2,1E-08	23	7,5E-09	4,8E-09
6	1,2E-07	NT	24	2,3E-08	7,4E-09
7	2,8E-08	5,0E-09	25	6,8E-09	1,1E-09
8	7,3E-08	NT	26	1,5E-08	2,7E-09
9	1,2E-08	4,3E-09	27	1,5E-08	9,1E-09
10	1,5E-08	1,1E-08	28	1,6E-08	1,1E-08
11	1,6E-08	7,6E-09	29	1,2E-08	2,8E-09
12	3,2E-08	1,6E-08	30	1,1E-08	6,5E-09
13	5,9E-09	6,1E-09	31	1,4E-08	1,7E-08
14	1,6E-08	1,5E-08	32	9,4E-09	1,5E-08
15	6,2E-09	2,4E-09	33	9,1E-09	2,4E-09
16	1,3E-08	7,1E-09	34	7,7E-09	9,1E-09
17	2,7E-08	5,9E-09	35	2,5E-08	7,6E-09
18	2,9E-08	4,6E-09	36	1,6E-08	2,6E-09
37	2,2E-08	7,7E-09	69	3,6E-08	2,1E-07
38	1,7E-08	5,1E-09	70	1,3E-07	NT
39	1,8E-08	NT	71	9,1E-08	NT
40	9,9E-09	4,23E-09	72	1,6E-08	4,0E-09
41	2,5E-08	NT	73	2,0E-08	7,6E-09
42	3,2E-08	NT	74	3,4E-08	1,7E-08
43	6,6E-08	NT	75	1,2E-08	6,4E-09
44	4,3E-08	5,2E-09	76	7,0E-09	2,8E-09
45	1,0E-07	NT	77	1,1E-08	4,1E-09
46	2,2E-08	NT	78	4,3E-09	2,4E-09
47	1,1E-08	2,56E-09	79	1,2E-08	5,0E-09
48	2,0E-08	NT	80	2,0E-08	8,3E-09
49	2,2E-08	NT	81	2,0E-08	9,5E-09
50	2,9E-08	7,3E-09	82	3,8E-08	1,6E-08
51	3,3E-08	1,0E-08	83	1,7E-09	4,7E-08
52	2,2E-08	9,7E-09	84	4,6E-09	2,5E-09
53	2,3E-08	NT	85	8,2E-09	9,6E-09
54	2,7E-08	5,48E-09	86	1,7E-08	2,1E-08
55	3,3E-08	1,0E-08	87	2,4E-08	3,8E-08
56	1,7E-08	NT	88	1,2E-08	6,1E-09
57	2,3E-08	7,84E-09	89	6,7E-09	1,9E-08
58	7,0E-08	1,42E-08	90	8,3E-09	6,6E-09
59	5,9E-08	NT	91	1,1E-08	2,0E-08
60	4,3E-08	NT	92	5,0E-09	5,3E-09
61	9,3E-09	NT	93	3,8E-09	7,0E-09
62	3,7E-08	NT	94	9,4E-09	6,3E-09
63	8,4E-05	NT	95	1,5E-08	3,2E-08
64	1,0E-07	7,7E-07	96	3,2E-08	1,5E-08
65	7,0E-08	NT	97	7,3E-08	NT
66	1,4E-07	NT	98	7,9E-08	NT
67	1,1E-07	NT	99	3,4E-08	1,7E-08
68	1,1E-07	NT	100	4,7E-08	1,7E-08
101	1,0E-07	2,4E-08	133	1,6E-08	6,9E-09
102	5,8E-08	1,2E-08	134	1,7E-08	4,1E-08
103	1,1E-08	6,2E-09	135	1,9E-08	4,8E-08
104	7,9E-09	7,2E-09	136	1,1E-08	4,9E-09
105	1,7E-08	3,6E-09	137	6,7E-09	4,8E-09
106	9,9E-09	9,2E-09	138	1,2E-08	8,3E-09
107	2,5E-08	2,1E-08	139	1,2E-08	1,2E-08

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
108	2,5E-08	4,3E-09	140	1,7E-08	9,9E-08
109	1,9E-08	7,4E-09	141	4,6E-08	NT
110	3,9E-08	1,3E-08	142	2,4E-08	4,5E-08
111	1,2E-08	1,6E-08	143	8,1E-07	NT
112	2,0E-08	9,0E-09	144	3,2E-08	5,3E-08
113	3,9E-08	1,7E-08	145	8,9E-08	NT
114	5,8E-08	9,3E-09	146	1,0E-07	NT
115	3,6E-08	1,4E-08	147	4,2E-07	3,5E-06
116	3,2E-08	1,0E-08	148	6,2E-08	2,9E-07
117	2,9E-08	1,3E-08	149	4,4E-09	2,4E-09
118	4,2E-08	2,6E-08	150	2,2E-08	1,4E-08
119	3,4E-08	3,8E-08	151	1,7E-08	3,1E-09
120	5,8E-08	1,1E-08	152	9,1E-09	2,3E-09
121	4,8E-08	1,8E-08	153	4,7E-08	8,8E-09
122	5,1E-09	7,67E-09	154	2,0E-08	3,7E-09
123	2,5E-08	5,2E-09	155	1,4E-08	5,5E-09
124	6,3E-08	NT	156	6,7E-09	2,0E-09
125	5,2E-08	1,17E-08/1,93E-08	157	2,1E-08	5,2E-09
126	5,5E-05	NT	158	5,2E-08	1,4E-08
127	1,1E-07	NT	159	6,4E-09	3,3E-09
128	6,4E-08	NT	160	1,6E-08	NT
129	1,3E-07	NT	161	1,5E-08	7,1E-08
130	1,5E-07	NT	162	7,4E-08	NT
131	1,0E-08	8,2E-09	163	3,2E-08	NT
132	1,2E-08	8,7E-09	164	6,1E-08	NT
165	3,6E-08	NT	197	1,9E-08	1,3E-07
166	9,3E-08	NT	198	1,4E-07	NT
167	3,7E-08	3,2E-07	199	1,1E-07	NT
168	9,1E-08	NT	200	2,4E-07	NT
169	2,4E-07	NT	201	2,8E-08	NT
170	5,7E-08	NT	202	7,5E-07	NT
171	9,7E-08	NT	203	2,6E-08	6,9E-08
172	1,6E-08	3,9E-08	204	1,5E-07	NT
173	2,5E-08	6,4E-08	205	7,2E-08	1,2E-07
174	2,3E-08	NT	206	4,1E-08	4,4E-08
175	4,1E-08	NT	207	1,5E-07	NT
176	8,4E-08	NT	208	6,5E-08	NT
177	5,8E-07	NT	209	1,2E-07	NT
178	2,7E-08	1,2E-07	210	1,3E-07	NT
179	3,8E-07	NT	211	4,7E-07	NT
180	9,9E-08	NT	212	4,5E-08	NT
181	5,9E-07	NT	213	2,7E-08	1,1E-07
182	1,1E-08	5,3E-08	214	4,1E-08	1,7E-07
183	1,0E-08	3,6E-08	215	8,3E-08	NT
184	1,5E-05	1,3E-05	216	1,2E-07	NT
185	1,6E-08	5,7E-08	217	2,7E-08	1,4E-07
186	9,0E-08	NT	218	1,4E-07	NT
187	1,8E-07	NT	219	5,2E-08	1,6E-07
188	2,3E-08	NT	220	4,5E-08	3,8E-07
189	1,7E-08	1,2E-07	221	6,8E-08	NT
190	1,9E-08	1,7E-07	222	1,9E-07	NT
191	6,4E-08	NT	223	1,4E-07	NT
192	9,5E-08	NT	224	1,5E-07	NT
193	1,1E-07	6,2E-07	225	6,0E-08	NT
194	1,7E-07	NT	226	3,1E-07	NT
195	7,3E-08	NT	227	4,7E-08	NT
196	4,6E-08	NT	228	9,7E-08	NT
229	3,4E-07	1,6E-07	261	3,6E-08	1,3E-07
230	3,4E-07	NT	262	1,0E-07	NT

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
231	9,3E-07	NT	263	2,1E-08	2,8E-08
232	2,2E-07	NT	264	9,6E-08	NT
233	1,2E-06	NT	265	1,3E-07	NT
234	6,3E-08	NT	266	3,0E-08	3,8E-07
235	3,5E-08	4,1E-08	267	4,7E-08	6,5E-08
236	9,3E-08	NT	268	7,4E-08	NT
237	1,1E-07	NT	269	4,4E-08	1,7E-07
238	1,6E-07	NT	270	4,4E-08	4,5E-08
239	4,2E-08	1,0E-07	271	1,5E-07	NT
240	1,1E-06	NT	272	2,6E-08	3,8E-07
241	8,4E-08	NT	273	1,0E-07	NT
242	1,8E-07	NT	274	8,2E-07	NT
243	1,4E-06	NT	275	3,3E-07	NT
244	2,8E-07	NT	276	8,7E-08	NT
245	2,2E-07	NT	277	8,6E-08	NT
246	1,8E-08	4,6E-08	278	5,4E-08	NT
247	8,2E-08	NT	279	1,2E-07	NT
248	3,4E-07	NT	280	5,5E-08	NT
249	1,2E-07	NT	281	2,6E-08	1,8E-07
250	1,8E-07	NT	282	1,2E-07	NT
251	4,3E-07	NT	283	1,0E-07	NT
252	1,6E-07	NT	284	4,1E-08	NT
253	4,6E-08	1,5E-07	285	1,6E-08	NT
254	2,3E-08	1,2E-07	286	1,5E-08	NT
255	2,9E-08	1,8E-07	287	2,5E-08	NT
256	5,5E-08	1,0E-07	288	6,0E-09	2,3E-08
257	8,0E-08	NT	289	1,2E-08	5,4E-08
258	9,7E-08	NT	290	7,4E-09	2,0E-09
259	3,1E-08	1,7E-07	291	8,4E-09	2,5E-09
260	2,2E-08	7,4E-08	292	5,8E-09	2,0E-09
293	4,0E-09	2,2E-09	325	8,6E-08	NT
294	9,8E-09	5,6E-09	326	7,9E-08	NT
295	8,0E-09	5,3E-09	327	3,9E-08	9,8E-08
296	2,3E-08	1,1E-08	328	2,0E-08	NT
297	1,4E-08	NT	329	1,8E-08	5,0E-08
298	1,4E-08	1,1E-08	330	2,0E-08	7,6E-08
299	3,9E-08	1,3E-08	331	4,4E-08	NT
300	2,5E-08	NT	332	3,2E-08	8,3E-09
301	1,3E-06	5,5E-07	333	1,9E-08	3,3E-08
302	1,6E-08	7,1E-09	334	7,1E-09	5,1E-09
303	1,5E-08	4,0E-09	335	1,1E-08	8,9E-09
304	5,7E-09	1,5E-08	336	2,4E-08	7,2E-08
305	1,8E-08	3,4E-08	337	2,1E-08	1,1E-07
306	1,1E-08	7,3E-09	338	1,4E-08	1,2E-06
307	1,4E-08	5,4E-09	339	2,5E-08	2,1E-08
308	1,2E-08	5,4E-09	340	5,0E-07	NT
309	1,1E-08	9,1E-09	341	2,6E-08	6,4E-08
310	3,6E-08	1,5E-08	342	2,3E-07	NT
311	1,2E-08	1,4E-08	343	3,3E-08	NT
312	5,5E-09	9,6E-09	344	9,6E-09	1,1E-08
313	8,2E-09	8,2E-09	345	1,1E-07	NT
314	2,1E-08	3,4E-08	346	2,1E-08	2,2E-09
315	4,9E-08	NT	347	1,5E-08	1,6E-09
316	1,2E-07	NT	348	1,2E-08	1,6E-09
317	5,3E-08	NT	349	7,6E-08	NT
318	8,7E-08	NT	350	3,5E-07	NT
319	6,4E-08	NT	351	5,7E-07	NT
320	1,6E-07	NT	352	3,9E-07	NT
321	1,0E-07	NT	353	1,2E-07	NT
322	1,4E-07	NT	354	3,9E-08	2,7E-07
323	2,3E-07	NT	355	4,1E-08	NT

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
324	7,2E-08	NT	356	1,4E-08	3,3E-08
357	6,4E-08	NT	389	1,7E-07	NT
358	4,5E-08	NT	390	3,9E-08	NT
359	4,1E-08	NT	391	6,0E-08	6,9E-08
360	1,1E-07	NT	392	8,0E-08	NT
361	7,2E-08	NT	393	6,2E-08	NT
362	2,9E-08	1,9E-07	394	6,0E-08	NT
363	2,8E-08	7,0E-08	395	6,6E-08	NT
364	3,5E-08	2,8E-07	396	1,7E-08	4,5E-08
365	4,2E-08	1,2E-07	397	2,8E-08	9,4E-08
366	3,8E-08	2,3E-07	398	3,3E-08	6,0E-08
367	2,0E-08	1,4E-07	399	3,6E-08	2,5E-08
368	2,7E-08	1,2E-07	400	4,8E-08	NT
369	2,6E-08	3,8E-08	401	2,9E-08	9,3E-08
370	1,0E-07	NT	402	2,7E-08	3,7E-08
371	5,4E-08	NT	403	1,4E-08	8,8E-08
372	9,4E-08	NT	404	1,9E-08	1,2E-07
373	3,4E-08	4,9E-08	405	3,5E-08	NT
374	2,8E-08	4,5E-08	406	2,3E-08	9,8E-08
375	4,4E-08	4,0E-08	407	2,4E-08	9,0E-08
376	3,1E-08	5,2E-08	408	2,1E-08	4,5E-08
377	3,7E-08	8,6E-08	409	5,2E-08	NT
378	3,1E-08	5,6E-08	410	4,0E-08	1,5E-07
379	9,2E-08	NT	411	4,8E-08	NT
380	9,8E-08	NT	412	2,4E-08	1,1E-07
381	4,3E-08	NT	413	3,5E-08	NT
382	2,1E-08	3,2E-08	414	1,3E-08	NT
383	1,9E-08	1,6E-08	415	2,0E-08	3,0E-08
384	1,6E-08	2,5E-08	416	1,9E-08	2,6E-08
385	2,5E-08	2,8E-08	417	2,5E-08	5,7E-08
386	2,1E-08	2,2E-08	418	3,0E-08	4,7E-08
387	1,5E-08	2,4E-08	419	2,3E-08	1,2E-07
388	5,4E-08	4,3E-08	420	2,3E-08	6,9E-08
421	2,6E-08	1,0E-07	453	2,7E-08	6,4E-08
422	2,8E-08	9,2E-08	454	1,1E-08	1,5E-08
423	2,8E-08	8,3E-08	455	1,1E-08	8,4E-09
424	3,1E-08	1,4E-07	456	8,6E-09	1,3E-08
425	8,0E-09	4,5E-08	457	1,7E-08	2,8E-08
426	1,9E-08	1,1E-07	458	1,5E-08	1,2E-08
427	1,9E-08	6,4E-08	459	8,7E-09	1,8E-08
428	4,2E-08	2,5E-07	460	6,1E-09	NT
429	7,3E-08	NT	461	1,9E-07	NT
430	4,2E-07	NT	462	9,9E-08	NT
431	1,1E-07	NT	463	7,6E-08	NT
432	3,8E-08	2,9E-08	464	4,0E-08	4,3E-08
433	1,5E-08	2,0E-08	465	2,1E-08	3,3E-08
434	6,5E-08	2,5E-07	466	3,9E-08	3,7E-08
435	1,6E-08	5,7E-09	467	7,0E-08	NT
436	1,4E-08	2,7E-09	468	9,8E-08	NT
437	6,7E-08	1,3E-08	469	5,0E-08	NT
438	1,3E-08	1,5E-08	470	2,6E-08	2,4E-08
439	2,3E-08	1,5E-08	471	2,7E-08	2,5E-07
440	1,0E-08	1,7E-08	472	2,5E-08	1,3E-07
441	4,1E-08	NT	473	1,2E-07	NT
442	3,6E-08	7,9E-08	474	4,7E-08	NT
443	4,2E-08	NT	475	1,1E-07	NT
444	1,0E-07	NT	476	7,8E-08	NT
445	1,7E-08	1,1E-08	477	8,0E-08	NT
446	1,6E-08	4,0E-09	478	6,1E-08	NT
447	7,1E-09	4,9E-09	479	2,8E-08	NT
448	9,4E-09	1,7E-09	480	1,9E-08	7,6E-08

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
449	1,8E-08	3,4E-09	481	8,2E-08	NT
450	1,5E-08	1,8E-08	482	1,1E-08	1,9E-09
451	3,7E-08	5,0E-08	483	1,5E-08	5,6E-09
452	2,5E-08	2,2E-08	484	1,5E-08	2,0E-09
485	4,6E-08	2,6E-09	517	9,9E-09	6,2E-09
486	5,5E-09	7,1E-09	518	2,6E-08	3,5E-09
487	6,1E-09	8,4E-09	519	4,9E-09	4,0E-09
488	8,2E-08	NT	520	9,7E-09	5,6E-09
489	2,6E-08	6,0E-08	521	3,4E-08	3,1E-09
490	3,1E-08	5,4E-08	522	4,3E-08	9,8E-09
491	4,8E-08	7,0E-08	523	4,7E-09	1,9E-09
492	7,1E-08	NT	524	5,5E-09	2,8E-09
493	1,4E-08	2,6E-09	525	8,8E-09	3,5E-09
494	1,9E-08	4,2E-09	526	1,8E-08	8,6E-09
495	1,3E-08	2,7E-09	527	1,6E-08	9,8E-09
496	5,0E-08	2,6E-09	528	6,6E-09	3,5E-09
497	1,8E-08	2,7E-09	529	6,7E-09	3,0E-09
498	4,3E-09	6,0E-09	530	2,2E-08	3,1E-09
499	1,2E-08	2,0E-09	531	5,5E-09	2,1E-09
500	1,5E-07	NT	532	2,7E-08	1,1E-07
501	7,2E-08	8,8E-09	533	1,3E-08	8,1E-08
502	5,1E-08	7,2E-09	534	2,1E-08	5,0E-08
503	4,3E-07	NT	535	9,0E-08	NT
504	2,0E-07	1,4E-08	536	2,9E-08	NT
505	5,9E-09	2,9E-09	537	4,0E-08	NT
506	5,6E-09	2,1E-09	538	5,3E-08	NT
507	1,2E-07	NT	539	4,5E-08	NT
508	1,9E-08	6,9E-09	540	2,0E-08	NT
509	3,1E-08	1,5E-08	541	2,0E-08	1,0E-07
510	3,3E-08	2,0E-08	542	1,4E-08	7,9E-08
511	4,6E-08	7,8E-08	543	1,6E-08	6,2E-08
512	2,0E-07	NT	544	1,4E-08	4,9E-08
513	1,5E-07	NT	545	1,4E-08	1,3E-07
514	1,1E-07	NT	546	3,5E-08	8,9E-08
515	1,5E-07	NT	547	1,7E-08	1,4E-07
516	4,9E-08	6,5E-09	548	1,2E-08	9,4E-08
549	1,9E-08	6,5E-08	581	4,5E-08	NT
550	2,9E-08	NT	582	4,1E-08	NT
551	1,7E-08	4,2E-08	583	2,4E-08	NT
552	1,8E-08	NT	584	1,2E-08	1,4E-08
553	1,3E-08	8,1E-08	585	1,2E-07	NT
554	1,9E-08	4,5E-08	586	5,4E-08	NT
555	3,2E-08	4,2E-08	587	8,0E-08	NT
556	1,1E-08	2,0E-07	588	5,4E-08	NT
557	2,4E-08	NT	589	3,6E-07	NT
558	1,8E-08	6,7E-08	590	2,0E-07	NT
559	2,5E-08	NT	591	1,1E-07	NT
560	2,4E-08	1,4E-07	592	9,0E-08	NT
561	2,4E-08	NT	593	8,9E-08	NT
562	9,6E-09	5,6E-08	594	1,8E-07	NT
563	1,1E-08	8,6E-08	595	1,7E-08	1,1E-07
564	1,1E-08	7,1E-08	596	1,6E-08	4,9E-08
565	9,6E-09	4,5E-08	597	1,8E-08	5,6E-08
566	3,3E-08	NT	598	2,5E-08	8,5E-08
567	2,3E-08	NT	599	6,7E-09	4,0E-08
568	1,4E-08	5,4E-08	600	3,3E-08	7,3E-08
569	3,4E-07	NT	601	3,1E-08	4,8E-08
570	5,0E-07	NT	602	7,7E-09	4,0E-08
571	4,3E-07	NT	603	3,6E-08	7,6E-08
572	2,9E-08	2,8E-07	604	2,0E-08	4,2E-08
573	2,1E-08	2,1E-07	605	2,4E-08	4,7E-08

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
574	4,8E-08	1,5E-07	606	4,1E-08	9,6E-08
575	6,1E-08	1,2E-07	607	4,4E-08	NT
576	2,2E-07	NT	608	3,1E-08	3,6E-08
577	1,2E-07	NT	609	1,4E-08	2,7E-08
578	1,3E-07	NT	610	3,8E-08	8,6E-08
579	5,2E-08	NT	611	2,1E-08	5,5E-08
580	1,3E-07	NT	612	6,0E-08	3,6E-08
613	3,2E-08	6,4E-08	645	2,2E-08	NT
614	5,6E-08	NT	646	7,0E-08	NT
615	6,9E-08	NT	647	3,2E-08	2,6E-08
616	6,1E-08	6,2E-08	648	6,9E-08	NT
617	3,5E-08	8,9E-08	649	1,5E-08	2,7E-08
618	2,0E-08	3,4E-08	650	1,9E-08	3,8E-08
619	3,8E-08	3,0E-08	651	2,8E-08	8,9E-08
620	3,0E-08	5,0E-08	652	1,4E-08	8,2E-08
621	4,1E-08	NT	653	2,4E-08	1,1E-07
622	5,7E-08	NT	654	1,9E-08	8,9E-08
623	2,7E-08	3,5E-08	655	2,7E-08	4,7E-08
624	6,2E-08	NT	656	2,7E-08	8,6E-08
625	3,1E-08	4,0E-08	657	6,2E-08	NT
626	1,2E-08	1,2E-08	658	6,2E-07	NT
627	2,0E-08	1,8E-08	659	5,7E-07	NT
628	4,1E-08	NT	660	7,7E-07	NT
629	1,2E-08	9,2E-09	661	3,8E-07	NT
630	2,5E-08	2,6E-08	662	2,6E-07	NT
631	3,1E-08	3,4E-08	663	1,6E-07	NT
632	1,0E-08	9,4E-09	664	2,2E-07	NT
633	1,9E-08	1,4E-08	665	2,3E-07	NT
634	1,7E-08	1,4E-08	666	3,4E-08	9,7E-08
635	4,0E-08	8,3E-08	667	3,2E-08	8,7E-08
636	2,7E-08	2,8E-08	668	3,1E-08	1,1E-07
637	3,3E-08	5,4E-08	669	2,7E-08	1,1E-07
638	3,8E-08	7,9E-08	670	6,7E-07	NT
639	9,0E-08	NT	671	3,0E-08	5,9E-08
640	3,0E-08	5,4E-08	672	2,8E-08	6,3E-08
641	2,5E-08	5,0E-08	673	1,6E-08	2,8E-08
642	2,0E-08	5,4E-08	674	2,6E-08	1,2E-07
643	3,2E-08	5,4E-08	675	2,7E-08	6,3E-08
644	6,2E-08	NT	676	2,9E-08	5,6E-08
677	4,2E-08	NT	709	1,6E-08	2,0E-08
678	1,9E-08	4,1E-08	710	2,9E-08	4,3E-08
679	5,8E-07	NT	711	3,6E-08	NT
680	5,8E-07	NT	712	2,2E-08	NT
681	5,9E-07	NT	713	7,9E-09	1,7E-08
682	1,3E-08	1,5E-08	714	1,1E-08	1,6E-08
683	1,8E-08	1,4E-08	715	1,0E-08	4,1E-09
684	1,2E-08	4,7E-08	716	1,3E-08	5,8E-09
685	7,8E-09	2,1E-08	717	7,1E-09	3,1E-09
686	2,3E-07	NT	718	7,3E-09	2,8E-09
687	1,6E-08	3,3E-08	719	9,4E-09	1,5E-09
688	1,5E-08	3,2E-08	720	8,6E-09	5,0E-09
689	1,7E-08	2,2E-08	721	1,8E-08	7,8E-09
690	1,0E-08	1,6E-08	722	2,2E-08	2,4E-09
691	1,2E-08	1,9E-08	723	1,2E-08	6,5E-09
692	2,0E-08	2,0E-08	724	5,1E-09	3,6E-09
693	3,2E-08	2,6E-08	725	4,4E-08	4,7E-09
694	1,9E-08	4,1E-08	726	3,4E-09	3,9E-09
695	2,0E-08	4,9E-08	727	1,7E-08	1,4E-09
696	2,1E-08	4,5E-08	728	4,0E-08	6,4E-09
697	1,4E-08	1,4E-08	729	2,6E-08	2,7E-09
698	2,0E-08	1,9E-08	730	5,0E-08	2,4E-09

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
699	8,0E-09	1,2E-08	731	6,9E-08	4,0E-09
700	2,4E-08	3,9E-08	732	1,7E-08	4,3E-09
701	2,2E-08	3,4E-08	733	2,3E-08	5,7E-09
702	2,4E-08	1,8E-07	734	1,5E-08	3,1E-09
703	2,6E-08	1,6E-07	735	1,6E-08	2,3E-09
704	2,9E-08	5,6E-08	736	1,5E-08	1,2E-08
705	7,7E-09	1,1E-08	737	2,0E-09	3,3E-09
706	1,1E-07	NT	738	2,1E-08	2,8E-09
707	2,9E-07	NT	739	6,5E-09	1,7E-09
708	9,9E-08	NT	740	4,3E-09	1,5E-09
741	4,5E-09	7,1E-09	773	4,8E-08	NT
742	2,9E-09	6,8E-09	774	1,5E-09	4,1E-09
743	4,9E-09	4,2E-09	775	4,8E-09	4,0E-09
744	1,0E-08	2,9E-09	776	1,8E-09	2,3E-09
745	9,2E-09	3,0E-09	777	5,3E-09	1,1E-08
746	5,1E-09	1,5E-08	778	1,0E-08	1,7E-08
747	5,2E-09	3,7E-09	779	5,5E-08	NT
748	4,8E-09	5,8E-09	780	1,2E-07	NT
749	1,3E-08	7,04E-09	781	2,0E-07	NT
750	7,7E-09	2,3E-09	782	6,5E-08	NT
751	1,3E-08	1,6E-09	783	1,7E-07	NT
752	2,3E-08	4,2E-08	784	7,5E-08	NT
753	2,6E-08	1,0E-07	785	1,7E-07	NT
754	2,4E-08	4,4E-08	786	1,2E-08	4,0E-08
755	2,8E-08	3,8E-08	787	3,9E-08	4,6E-08
756	1,1E-08	1,4E-08	788	1,4E-07	NT
757	1,9E-08	3,5E-08	789	2,4E-08	1,0E-07
758	1,8E-08	6,9E-08	790	2,0E-08	2,3E-07
759	2,3E-08	NT	791	1,5E-08	9,5E-08
760	8,3E-08	NT	792	2,2E-08	9,9E-08
761	5,1E-08	NT	793	1,2E-07	NT
762	5,3E-07	NT	794	2,6E-07	NT
763	2,6E-08	3,0E-07	795	1,4E-07	NT
764	5,4E-08	NT	796	7,2E-08	NT
765	7,6E-08	NT	797	5,7E-07	NT
766	8,5E-08	NT	798	9,8E-08	NT
767	3,5E-08	2,4E-08	799	2,0E-07	NT
768	5,1E-09	6,6E-08	800	5,1E-07	NT
769	2,1E-08	5,2E-08	801	4,9E-08	NT
770	1,1E-08	3,8E-07	802	1,3E-07	NT
771	8,5E-09	1,6E-07	803	3,6E-08	NT
772	3,0E-08	3,8E-07	804	1,5E-07	NT
805	3,1E-08	8,9E-06	836	2,6E-07	NT
806	1,8E-08	1,4E-07	837	3,6E-07	NT
807	1,3E-08	6,7E-09	838	7,9E-08	NT
808	9,6E-09	2,5E-09	839	1,2E-07	NT
809	3,3E-09	5,6E-09	840	4,7E-07	NT
810	1,6E-08	1,1E-08	841	3,2E-07	NT
811	7,1E-09	4,2E-09	842	5,6E-07	NT
812	4,9E-09	4,1E-09	843	7,4E-08	NT
813	1,0E-08	5,2E-09	844	3,7E-08	2,8E-07
814	1,4E-08	NT	845	6,5E-08	NT
815	3,6E-08	1,6E-07	846	1,9E-08	1,3E-06
816	3,6E-08	2,3E-08	847	8,3E-06	NT
817	3,0E-08	1,6E-08	848	1,5E-07	NT
818	48,2 % a 400 µM 52,4 % a 400 µM	NT	849	2,9E-07	NT
819	2,2E-07	NT	850	2,1E-08	NT
820	58,5 % a 400 µM 60,9 % a 400 µM	NT	851	2,4E-08	NT
821	1,8E-07	NT	852	1,0E-07	NT

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
822	68,6 % a 400 µ 66,3 % a 400 µM	NT	853	1,3E-07	NT
823	1,1E-07	NT	854	7,5E-08	NT
824	1,8E-07	NT	855	8,5E-08	NT
825	1,2E-07	NT	856	3,9E-08	3,8E-07
826	4,3E-07	NT	857	8,6E-08	NT
827	2,4E-07	NT	858	1,1E-07	NT
828	4,2E-08	4,3E-07	859	6,5E-08	NT
829	5,7E-08	NT	860	8,2E-08	NT
830	3,4E-07	NT	861	5,6E-08	4,1E-07
831	3,1E-06	NT	862	7,3E-08	1,6E-07
832	1,7E-06	NT	863	2,9E-08	1,1E-07
833	3,2E-07	NT	864	3,1E-08	1,0E-07
834	8,6E-08	NT	865	1,5E-08	6,4E-08
835	1,7E-07	NT	866	8,8E-08	NT
867	1,5E-07	NT	899	5,3E-07	NT
868	2,5E-08	1,6E-07	900	1,4E-07	NT
869	7,3E-08	NT	901	1,5E-08	NT
870	4,5E-08	NT	902	2,9E-08	NT
871	5,8E-08	NT	903	1,4E-07	NT
872	3,1E-08	3,1E-08	904	5,5E-08	NT
873	8,6E-09	3,2E-08	905	1,2E-08	NT
874	1,5E-08	6,4E-09	906	2,2E-08	NT
875	2,2E-08	1,8E-08	907	3,8E-08	NT
876	2,7E-08	2,3E-08	908	3,7E-08	5,8E-09
877	1,7E-08	1,5E-08	909	2,4E-08	2,8E-09
878	5,2E-09	4,4E-09	910	4,1E-07	NT
879	1,6E-08	NT	911	2,3E-08	NT
880	3,9E-08	5,5E-08	912	1,1E-08	1,06E-08/2,01E-08
881	3,9E-08	6,6E-08	913	2,2E-08	2,94E-08
882	4,6E-09	8,2E-09	914	7,9E-09	6,41E-09
883	5,3E-09	3,7E-09	915	3,5E-08	1,69E-08/2,29E-08
884	9,8E-09	3,1E-09	916	2,5E-08	3,79E-08
885	3,6E-08	1,2E-08	917	2,8E-08	9,48E-08
886	9,1E-09	1,6E-09	918	1,2E-07	NT
887	9,8E-09	2,8E-09	919	3,3E-08	2,86E-09
888	1,1E-08	5,6E-09	920	2,7E-08	2,1E-08
889	3,0E-09	1,3E-08	921	9,7E-09	4,2E-09
890	2,6E-08	NT	922	8,1E-07	NT
891	1,6E-08	3,77E-08	923	2,6E-08	7,5E-09
892	2,6E-08	7,7E-08	924	1,2E-08	2,11E-09
893	8,6E-09	2,3E-08	925	5,6E-09	4,6E-09
894	4,8E-09	6,4E-09	926	1,4E-08	5,3E-08
895	6,3E-09	4,7E-09	927	2,8E-07	NT
896	4,1E-09	3,1E-09	928	6,4E-08	NT
897	3,2E-09	2,0E-09	929	1,5E-07	NT
898	6,4E-09	2,2E-09	930	4,1E-07	NT
931	1,2E-07	NT	963	3,78E-08	1,49E-09
932	1,7E-08	5,7E-08	964	8,61E-08	NT
933	1,1E-08	4,1E-08	965	9,40E-08	NT
934	2,3E-05	NT	966	4,73E-08	4,11E-09
935	1,7E-07	7,9E-07	967	4,23E-08	2,21E-09
936	2,0E-05	NT	968	1,74E-07	NT
937	2,6E-07	NT	969	1,53E-07	NT
938	2,58E-08	1,78E-08	970	3,07E-08	9,92E-08
939	2,91E-08	3,25E-08	971	3,35E-08	2,86E-07
940	1,25E-08	7,48E-09	972	6,09E-08	NT
941	1,43E-08	3,99E-09	973	5,19E-08	9,67E-09
942	1,02E-08	1,56E-09	974	2,79E-08	3,66E-09

(continuación)

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
943	6,62E-09	1,48E-09	975	2,44E-08	2,92E-09
944	1,01E-08	3,19E-09	976	5,76E-08	6,67E-09
945	5,28E-08	6,32E-09	977	4,70E-08	3,95E-09
946	1,80E-08	6,08E-09	978	5,93E-08	1,20E-08
947	1,44E-08	1,96E-09	979	4,58E-08	7,15E-09
948	8,13E-09	2,73E-09	980	4,44E-08	9,71E-09
949	7,34E-09	2,01E-09	981	4,79E-08	8,68E-09
950	1,22E-08	3,36E-09	982	6,77E-08	1,23E-08
951	3,19E-08	4,66E-08	983	7,25E-08	2,92E-09
952	1,73E-07	NT	984	3,11E-08	1,34E-09
953	2,14E-08	1,51E-09	985	3,25E-08	1,35E-09
954	1,92E-07	NT	986	4,56E-08	2,08E-09
955	1,31E-08	1,18E-09	987	5,15E-08	1,92E-09
956	1,36E-07	NT	988	6,09E-08	6,05E-09
957	1,52E-08	2,75E-09	989	7,86E-08	3,50E-09
958	1,74E-08	2,40E-09	990	4,69E-08	1,99E-09
959	1,19E-06	1,24E-06	991	4,60E-08	8,32E-10
960	5,19E-08	2,81E-09	992	6,29E-08	3,03E-09
961	3,58E-08	2,10E-09	993	6,43E-08	1,52E-09
962	3,78E-08	1,90E-09	994	6,35E-08	9,57E-09
995	8,82E-08	7,82E-09	1005	4,52E-08	8,38E-09
996	5,29E-08	2,81E-09	1006	5,27E-08	1,16E-08
997	3,16E-08	4,21E-09	1007	2,43E-08	1,32E-08
998	6,01E-08	4,48E-08	1008	4,65E-08	1,21E-08
999	3,40E-08	1,62E-08	1009	2,40E-08	7,61E-09
1000	7,97E-08	4,13E-08	1010	2,84E-08	6,27E-09
1001	1,09E-07	NT	1011	2,71E-08	1,09E-08
1002	8,61E-08	1,25E-07	1012	2,75E-08	1,92E-08
1003	3,90E-08	4,07E-08	1013	4,76E-08	2,14E-08
1004	1,81E-08	6,77E-09			
Nota: Las CI_{50} de la citotoxicidad para la línea celular tumoral Z138 están subrayadas. NT: no analizado					

Para inhibidores parciales, se indica el porcentaje de intensidad de fluorescencia para una concentración dada del compuesto de ensayo. Por consiguiente, 48,2 % a 400 µM significa que se observa una intensidad de fluorescencia del 48,2 % para una concentración de compuesto de ensayo igual a 400 µM.

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.

Las células tumorales humanas se injertaron subcutáneamente en ratones inmunodeprimidos.

Cuando el volumen del tumor (VT) alcanza aproximadamente 200 mm^3, los ratones se tratan por vía oral con los diferentes compuestos una vez al día durante 5 días en tratamiento/2 días de reposo durante 3 semanas. La masa del tumor se midió dos veces a la semana desde el inicio del tratamiento.

Los compuestos de la invención muestran actividades antitumorales representadas por la ICT (inhibición del crecimiento tumoral) al final del período de tratamiento, en el intervalo del 40 al 133,4 %. La ICT se define del siguiente modo:

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

con:

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

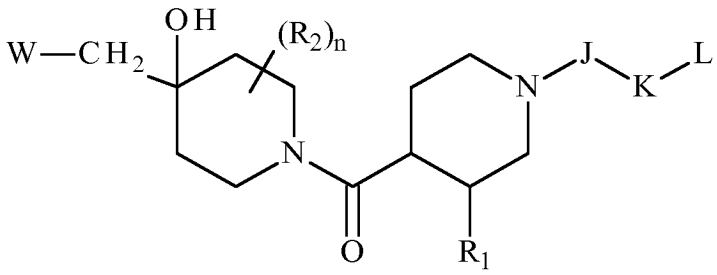
EJEMPLO D: Composición farmacéutica: Comprimidos

1000 comprimidos que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado entre

Ejemplos 1 a 1013	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

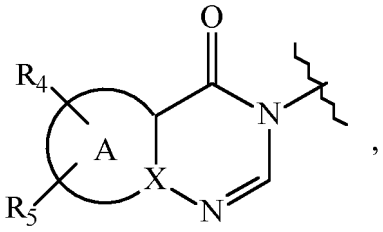
1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

♦ R_1 representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
♦ R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
♦ n es un número entero igual a 0, 1 o 2,
♦ J representa un grupo -C(O)-, un grupo -CH(R_3)- o un grupo -SO_2-,
♦ R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado,
♦ K representa un enlace o un grupo -Cy_1-,
♦ L representa un grupo -Cy_2 o un grupo -CH_2-Cy_2,
♦ W representa el grupo



,

en el que:

▪ A representa un anillo heteroarilo,
▪ X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
▪ R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo -Y_1-NR_5R_7, un grupo -Y_1-OR_6, un grupo haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y_1-Cy_3, un grupo -Cy_3-R_7, un grupo -Cy_3-OR_7 o un grupo -Y_1-NR_6-C(O)-R_7,
▪ R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
▪ R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
▪ R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo -Y_2-Cy_4,
▪ Y_1 e Y_2, independientemente entre sí, representan un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_4) lineal o ramificado,

♦ Cy_1 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, que está unido al grupo J y al grupo L,
♦ Cy_2, Cy_3 y Cy_4, independientemente unos de otros, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

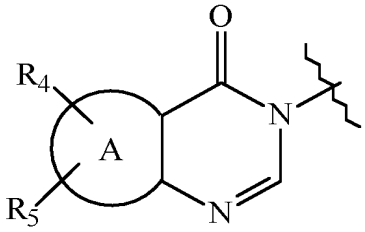
entendiéndose que:

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

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo definidos de este modo que

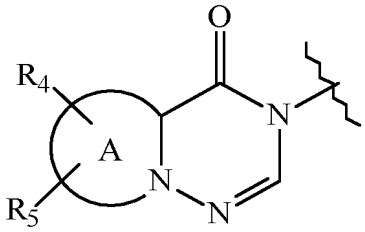
estén sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", -Y_1-S(O)$_m$-R', oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)- NR'R", -Y_1-NR'-C(O)-R", -Y_1-NR'-C(O)-OR", halógeno, ciclopropilo y piridinilo, que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que R' y R", independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropiranilo, 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 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, y entendiéndose que m es un número entero igual a 0, 1 o 2,
sus enantiómeros, diaestereoisómeros y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

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



en el que R_4, R_5 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



en el que R_4, R_5 y A son como se define en la reivindicación 1.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_1 representa un grupo fenilo o un grupo tienilo.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que J representa un grupo -C(O)- o un grupo -CH_2-.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que K representa un enlace o un grupo -Cy_1- seleccionado entre un grupo fenilo, un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo dihidrotienodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo pirrolidinilo.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L representa un grupo -Cy_2.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy_2 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo que están sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", N-óxido, ciano, -C(O)-OR', -C(O)- NR'R", halógeno, en los que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo tetrahidropiranilo, 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 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que K representa un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo piridinilo, y L representa un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo o un grupo imidazopiridinilo, cada grupo arilo mencionado puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", N-óxido, ciano, -C(O)- NR'R", halógeno, en los que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo tetrahidropiranilo, 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 miembros de anillo, que puede contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que K representa un enlace y L representa un grupo fenilo, grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirimidinilo, cada grupo arilo mencionado puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", ciano, -C(O)-OR', halógeno, entendiéndose que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo -Y_1-Cy_3.

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy_3 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo que están sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R", ciano, halógeno, en los que R' y R", independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 miembros de anillo que puede contener, además del nitrógeno, un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno.

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

16. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo -CH_2-Cy_4.

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

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}- 4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(naftalen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(furan-3-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1H-pirrol-1-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-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-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}- 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-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-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;
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-6,8-dimetilpirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-b]piridazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[-oxidopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-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*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 4-{3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}- 3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

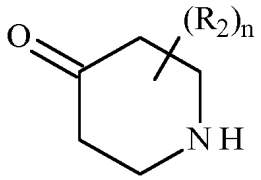
- 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}- 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-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-bromo-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil} piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*]pirimidin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*] pirimidin-4(3H)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[2-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-carboxamida;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]-1,3-tiazo1-5-il}metil)piperidin-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-{[2-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-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-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}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-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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;
- 7-(2,3-dihidro- 1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-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-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6'-metil-3,3'-bipiridin-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(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-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-feilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-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-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-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-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
- 3-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;

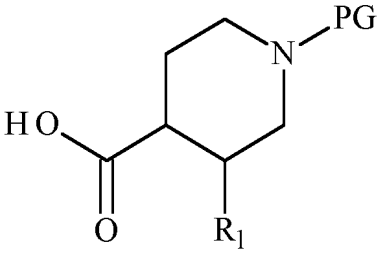
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-((3*R*,4*R*)-1-[(2-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)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;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-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*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridin-3-carboxilato de metilo;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-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-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-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;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)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;
- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona.

19. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



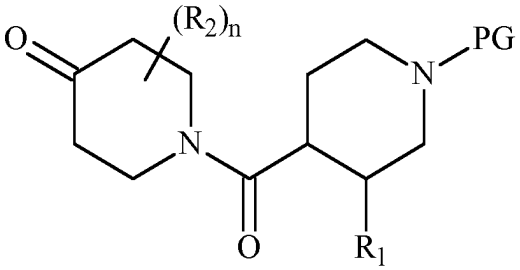
(II)

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



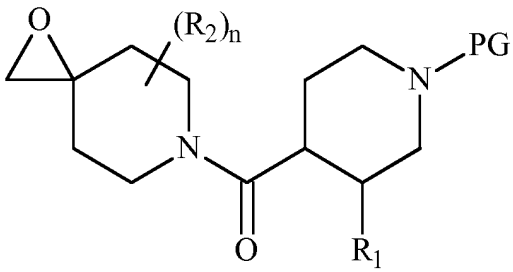
(III)

en la que R_1 es como se define para la fórmula (I), y PG representa un grupo protector de la función amina,
para producir el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde R_1, R_2, n y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (IV) que se convierte además en un compuesto epóxido de fórmula (V):

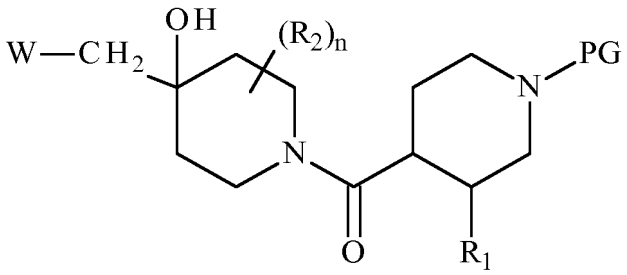


(V)

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

(VI)

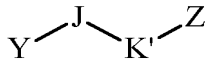
en la que W es como se define para la fórmula (I),
para producir el compuesto de fórmula (VII):



(VII)

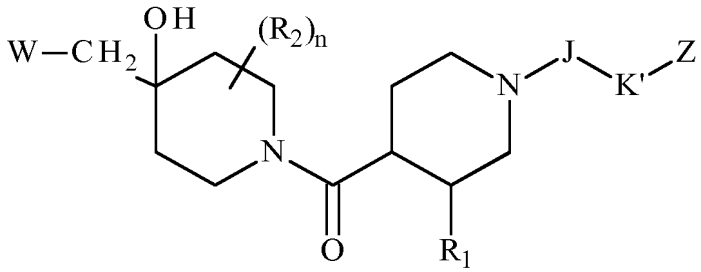
en la que R_1, R_2, n, W y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (VII) que, después de una reacción que retira el grupo protector PG, se somete adicionalmente a:

▪ tanto acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



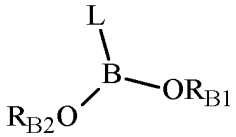
(VIII)

en la que J es como se define en la fórmula (I), K' representa un grupo $-Cy_1-$, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno, para producir el compuesto de fórmula (IX):



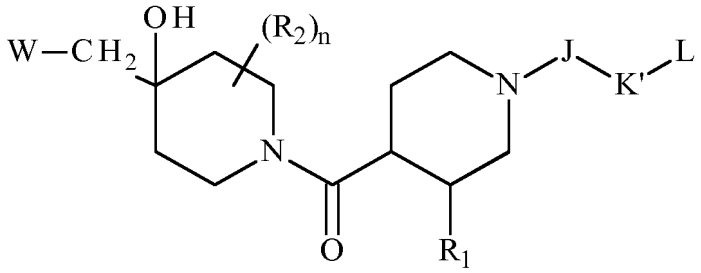
(IX)

en la que R_1, R_2, J, K', n, W y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (IX) que se somete además a acoplamiento con un compuesto de fórmula (X):



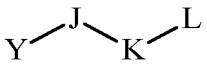
(X)

en la que L es como se define para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} se unen entre sí mediante un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,
para producir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



(I-a)

en la que R_1, R_2, J, K', L, n y W son como se han definido anteriormente,
▪ o acoplamiento con un compuesto de fórmula (XI):

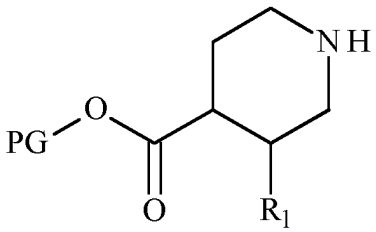


(XI)

en la que J, K y L son como se definen en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, para producir el compuesto de fórmula (I),

el compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (I-a), que es un caso particular del compuesto de fórmula (I), que después puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa 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 intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

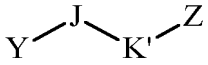
20. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (XII):



(XII)

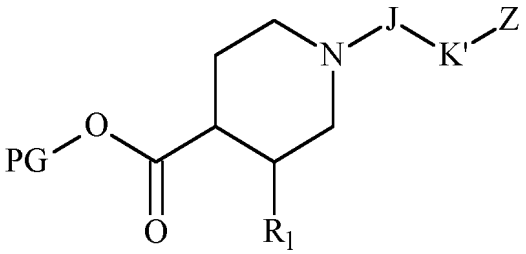
en la que R_1 es como se define para la fórmula (I), y PG representa un grupo protector de la función de ácido carboxílico, que se someta a:

- tanto acoplamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



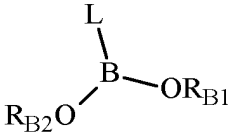
(VIII)

en la que J es como se define en la fórmula (I), K' representa un grupo $-Cy_1-$, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno,
para producir el compuesto de fórmula (XIII):



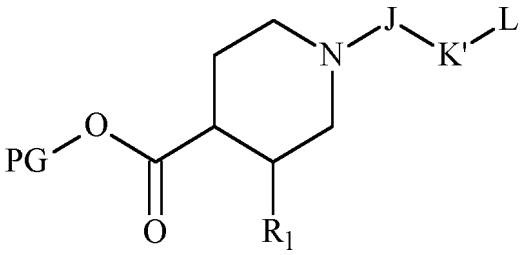
(XIII)

en la que R_1, J, K', Z y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (XIII) que se somete además a acoplamiento con un compuesto de fórmula (X):



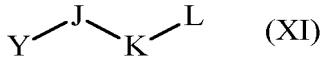
(X)

en la que L es como se define para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} se unen entre sí mediante un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,
para producir el compuesto de fórmula (XIV):



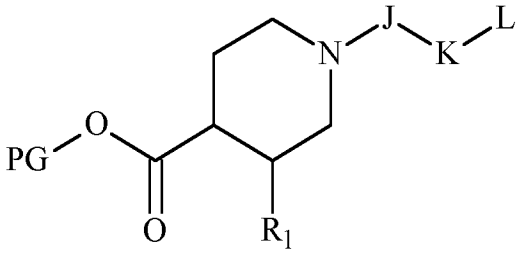
(XIV)

en la que R_1, J, K', L y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
▪ o acoplamiento con un compuesto de fórmula (XI):



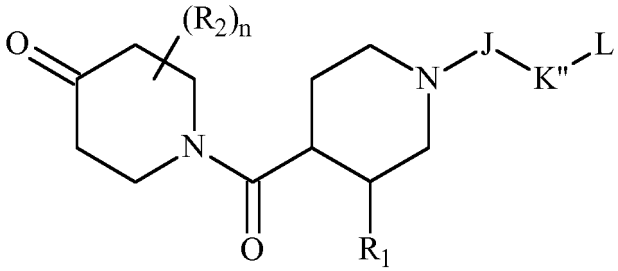
(XI)

en la que J, K y L son como se definen en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno,
para producir el compuesto de fórmula (XV),



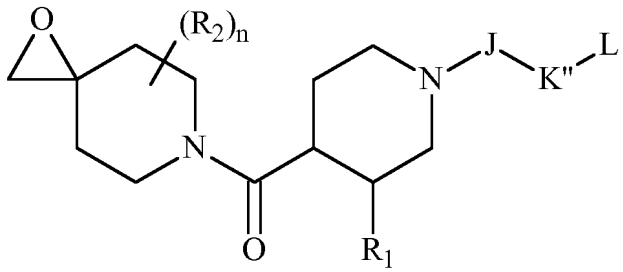
(XV)

en la que R_1, J, K, L y PG son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuestos de fórmula (XIV) y (XV) que, después de una reacción que retira el grupo protector PG, se someten adicionalmente a acoplamiento con un compuesto de fórmula (II),
para producir el compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

en la que R_1, R_2, J, L y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, y K" es K' o K como se ha definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (XVI) que se convierte además en un compuesto de epóxido de fórmula (XVII):



(XVII)

en la que R_1, R_2, J, K", L y n son como se han definido anteriormente en el presente documento,
compuesto de fórmula (XVII) que se somete además a acoplamiento con compuesto de fórmula (VI):

(VI)

en la que W es como se define para la fórmula (I),
para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa 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 intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 para su uso como agentes proapoptóticos y/o antiproliferativos.

23. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.

24. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfoide 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. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en la fabricación de medicamentos para su uso como agentes proapoptóticos y/o antiproliferativos.

26. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.

27. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfoide 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.

28. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfoide 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.

29. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfoide 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. Combinación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 con agentes anticancerosos seleccionados entre agente genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de cinasa, inhibidores de las interacciones proteína-proteína, inmunomoduladores, inhibidores de la ligasa E3, terapia de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico y anticuerpos.

31. Composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 30 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. Combinación de acuerdo con la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de cánceres.

33. Uso de una combinación de acuerdo con la reivindicación 30 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres.

34. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.