

**NUEVOS DERIVADOS PIPERIDINILO,  
UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN  
Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER**

**35, rue de Verdun**

**92284 SURESNES Cedex**

**Francia**

**VERNALIS (R&D) Limited**

**100 Berkshire Place**

**Wharfedale Road**

**Winnersh, Berkshire RG41 5RD**

**Reino Unido**

**INVENTORES: András KOTSCHY**

**Csaba WÉBER**

**Attila VASAS**

**Balázs MOLNÁR**

**Árpád KISS**

**Alba MACIAS**

**James MURRAY**

**Elodie LEWKOWICZ**

**Olivier GENESTE**

**Maïa CHANRION**

**Didier DEMARLES**

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

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

5 La ubiquitinación es un proceso que controla funciones celulares esenciales tales como el recambio de proteínas y la homeostasis, activación y localización de proteínas. La ubiquitina es un polipéptido de 76 aminoácidos que se une covalentemente a sustratos proteicos modificados después de la traducción a través de un enlace isopeptídico. Las enzimas desubiquitinantes (DUB) son en su mayoría proteasas de cisteína que escinden el  
10 enlace ubiquitina-ubiquitina o enlace ubiquitina-proteína en la glicina Cter de la Ubiquitina. Aproximadamente 100 DUB regulan los miles de proteínas ubiquitinadas y se observa entonces alguna redundancia en la regulación de sustratos de desubiquitinasa.

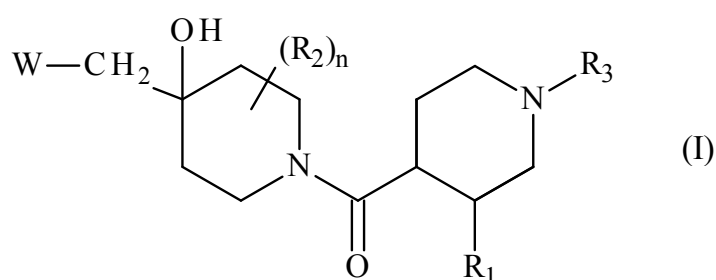
La desregulación de las DUB se ha asociado con varias enfermedades tales como enfermedades neurodegenerativas e infecciosas (Edelman et al., *Expert Rev. Mol. Med.*  
15 2011, 13, 1-17) y malignidades humanas (Pal et al., *Cancer Res.* 2014, 74, 4955-4966). De acuerdo con esto, la sobreexpresión de las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

La Proteasa Específica de Ubiquitina 7 (USP7), también conocida como Proteasa  
20 Específica de Ubiquitina Asociada con el virus del Herpes (HAUSP), pertenece a la familia desubiquitinante. Se ha reportado que USP7 estabiliza numerosos oncogenes implicados en la supervivencia y proliferaciones a través de la regulación de la progresión del ciclo celular, apoptosis, reparación del ADN, replicación del ADN y factores epigenéticos (Nicholson et al., *Cell Biochem. Biophys.* 2011, 60, 61-68). Además, se ha mostrado que  
25 USP7 regula la respuesta inmune a través de la modulación de la inflamación y Treg (Van Loosdregt et al., *Immunity* 2013, 39, 259-27; Colleran et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 618-623). USP7 también se ha implicado en otros estados patológicos tales como trastorno de neurodesarrollo (Hao et al., *Mol. Cell* 2015, 59, 956-969) e infección viral (Holowaty et al., *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 731-732).

La sobreexpresión de USP7 se ha asociado con estadios tardíos de cánceres y mal pronóstico en cánceres de pulmón, neuroblastoma, mieloma, de próstata, colon y mama. Aunque se han publicado algunos inhibidores en la bibliografía, la mayor parte de ellos no eran selectivos y, hasta la fecha, ningún inhibidor de USP7 ha entrado en clínica (Kemp et al., *Progress in Medicinal Chemistry* 2016, 55, 149-192). Existe, por lo tanto, una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de la proteína USP7.

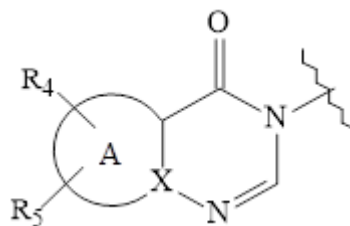
Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen propiedades pro-apoptóticas y/o anti-proliferativas lo que hace posible usarlos en patologías que implican un defecto en la apoptosis, tal como, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer y de enfermedades inmunes y auto-inmunes.

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



en la que:

- ♦ R<sub>1</sub> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- ♦ R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- ♦ R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -C(O)-R<sub>8</sub>, un grupo -C(O)-OR<sub>8</sub>,
- ♦ n es un número entero igual a 0, 1 ó 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<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,  
5 un grupo -Y<sub>1</sub>-OR<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y<sub>1</sub>-Cy<sub>1</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, un grupo -Cy<sub>1</sub>-OR<sub>7</sub>, o un grupo -Y<sub>1</sub>-NR<sub>6</sub>-C(O)-R<sub>7</sub>,
  - R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo ciano, o un grupo  
10 -hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
  - R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -Y<sub>2</sub>-Si[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>3</sub>,
  - R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo -Y<sub>2</sub>-Cy<sub>2</sub>,
  - 15 ▪ Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> independientemente uno de otro representan un enlace o un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificado,
  - ♦ R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
  - ♦ Cy<sub>1</sub> y Cy<sub>2</sub> independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo,
- 20 entendiéndose que:
- “arilo” significa un grupo fenilo, naftilo, o indanilo,
  - “heteroarilo” significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico fusionado compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
  - 25 - “cicloalquilo” significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 3 a 7 miembros en el anillo,
  - "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo no aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 3 a 10 miembros en el anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 30 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así

definidos estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-S(O)<sub>m</sub>-R', oxo (o N-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R',  
5 -C(O)-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-OR'', halógeno, ciclopropilo, y piridinilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

entendiéndose que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o  
10 ramificado, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropirano,

o los sustituyentes de la pareja (R', R'') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que  
15 puede contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

y entendiéndose que m es un número entero igual a 0, 1 y 2,

20 sus enantiómeros, diastereoisómeros, y sales de adición de éstos 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  
25 succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido canfórico etc.

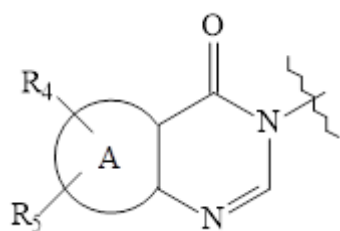
Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina etc.

Entre los grupos heteroarilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, 5 piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinonilo, indolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, dihidrociclopentatienilo, benzotienilo, tetrahydrobenzotienilo, benzofuranilo, imidazopiridinilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, dihydroquinoxalinilo, dihydrotienodioxinilo, 10 quinazolinonilo, pirrolopiridazinilo, dihidropirrolizinilo, tetrahydroindolizinilo, etc.

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

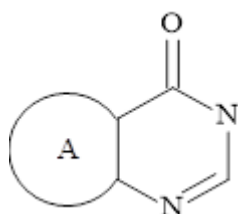
Entre los grupos heterocicloalquilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, etc.

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



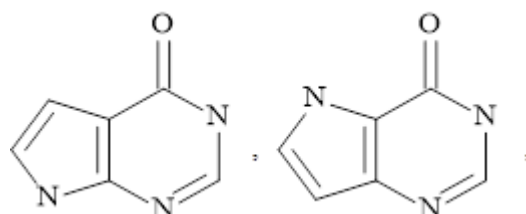
en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A son como se han definido para la fórmula

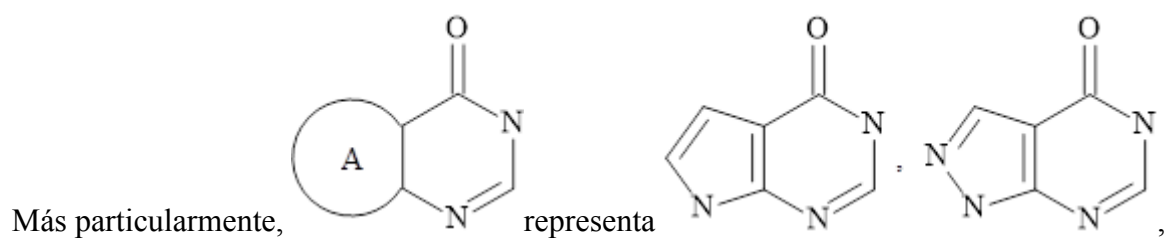
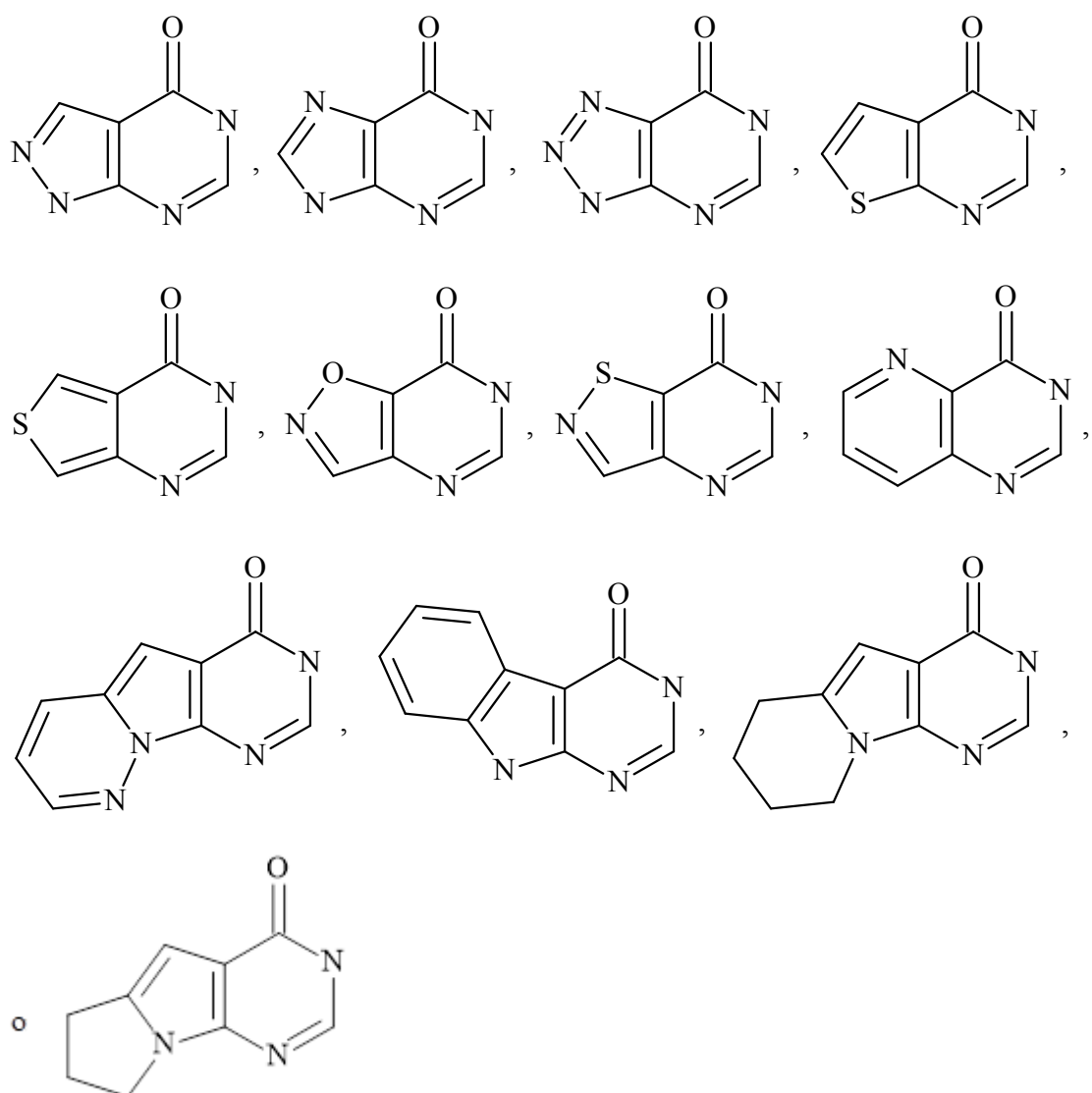
(I).

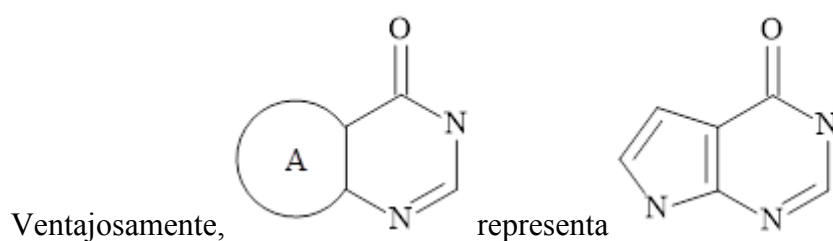
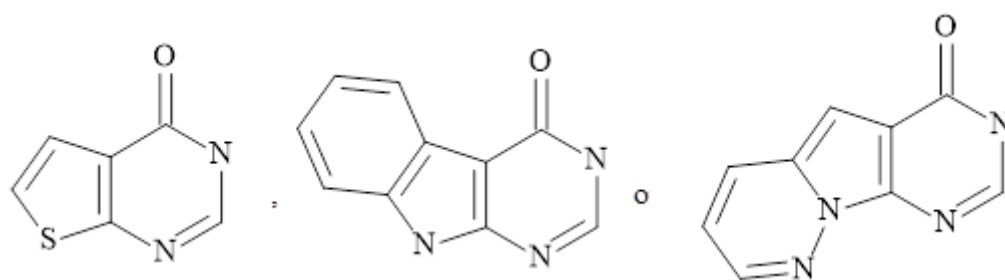


Más especialmente,

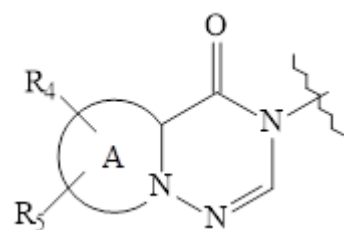
representa



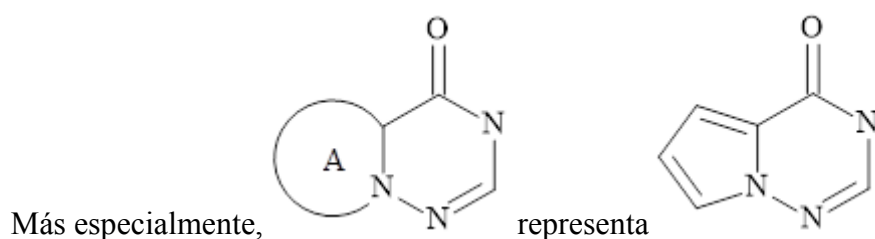




En otra realización de la invención, W ventajosamente representa el grupo

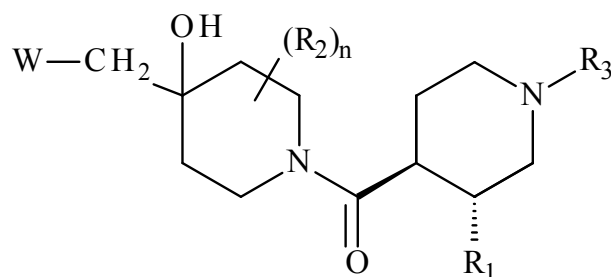


5 en el que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y A son como se han definido para la fórmula (I).

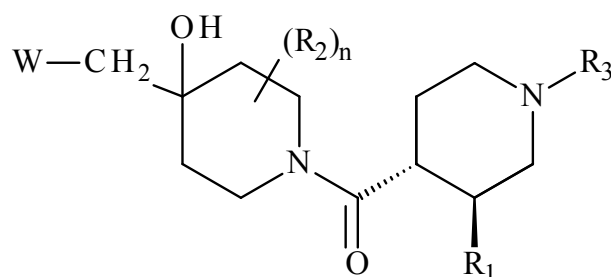


10 R<sub>1</sub> ventajosamente representa un grupo fenilo.

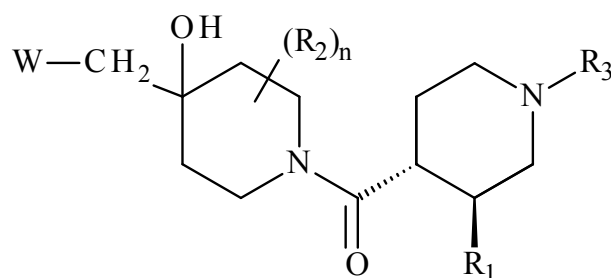
Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) presentan una configuración *trans* como sigue:



o



Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) presentan una configuración *trans* como sigue:



Preferiblemente,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno.

En alguna realización preferida de la invención,  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ , un grupo  $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ , un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_3$ , un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ , un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ , o un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$ .

En los compuestos preferidos de la invención,  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alquenilo( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) lineal o ramificado, un grupo alquinilo( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) lineal o ramificado, un grupo  $-\text{Y}_1\text{-NR}_6\text{R}_7$ , un grupo  $-\text{Y}_1\text{-OR}_6$ , un grupo haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) lineal o ramificado, un grupo  $-\text{Y}_1\text{-Cy}_1$ , un grupo  $-\text{Cy}_1\text{-R}_7$ , o un

grupo -Cy<sub>1</sub>-OR<sub>7</sub>.

Ventajosamente, Cy<sub>1</sub> representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridinonilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, o un grupo piperidinilo.

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

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

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

Preferiblemente, Cy<sub>2</sub> representa un grupo fenilo.

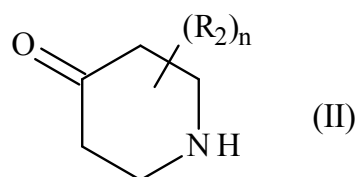
Entre los compuestos preferidos de la invención pueden mencionarse:

- (3*S*,4*S*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il]metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[4-oxo-7-(piridin-2-il)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

- (3*R*,4*R*)-4-[(4-{[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-  
5 3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 10 - 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 15 - 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 20 - 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 25 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 30 - 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

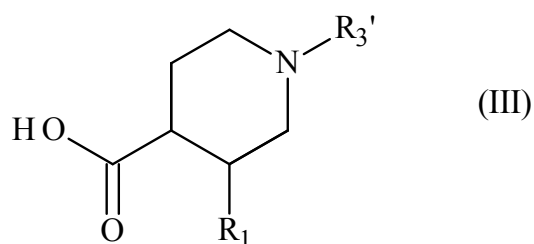
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5 - 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-fluorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 10 - (3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-1,1-dimetil-3-fenilpiperidinio;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 15 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-clorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 20 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 25 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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



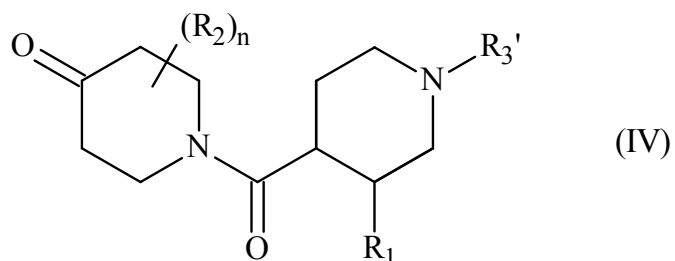
en el que  $R_2$  y  $n$  son como se han definido para la fórmula (I),

que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



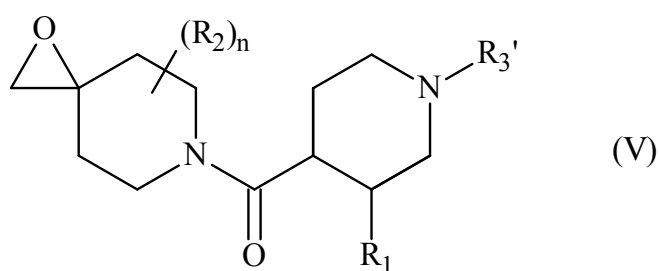
- 5 en el que  $R_1$  es como se ha definido para la fórmula (I), y  $R_3'$  representa un grupo  $-C(O)-OR_8$  en el que  $R_8$  es como se ha definido para la fórmula (I),

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

- 10 compuesto de fórmula (IV) que se convierte adicionalmente en un compuesto epóxido de fórmula (V):



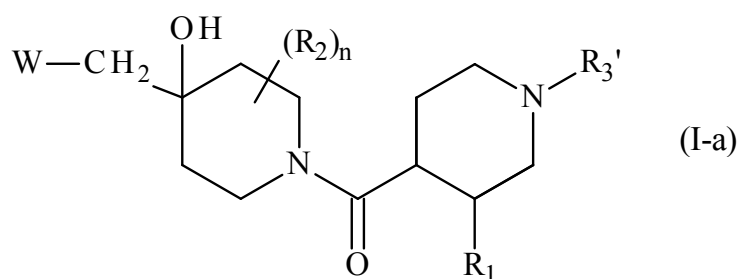
en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

compuesto de fórmula (V) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (VI):



5 en el que W es como se ha definido para la fórmula (I),

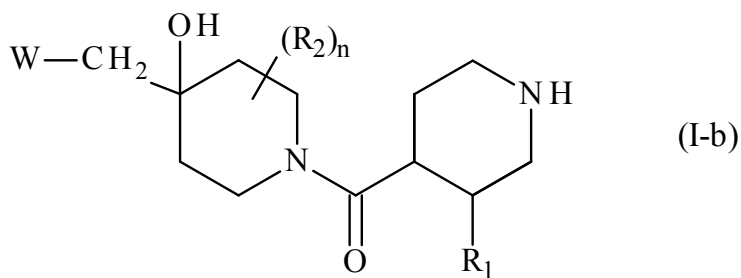
para rendir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



10 en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3'$ ,  $n$  y W son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

compuesto de fórmula (I/a) que puede entonces, si se requiere, someterse a una reacción que elimina el grupo  $R_3'$ ,

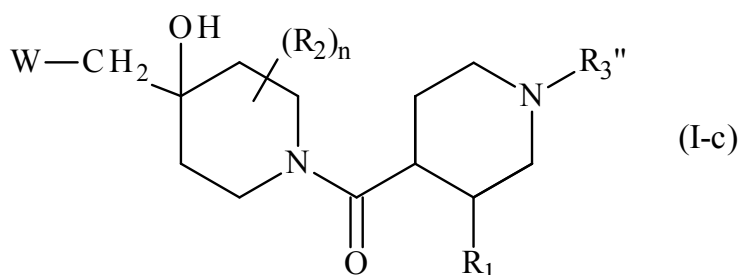
para rendir el compuesto de fórmula (I-b), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



15 en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$  y W son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

compuesto de fórmula (I/b) que puede entonces, si se requiere, someterse a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula  $R_3''\text{-Cl}$  en el que  $R_3''$  representa un grupo alquilo( $C_1\text{-}C_6$ ) lineal o ramificado, un haloalquilo( $C_1\text{-}C_6$ ) lineal o ramificado, o un grupo  $\text{-C(O)-}R_8$  en el que  $R_8$  es como se ha definido para la fórmula (I),

- 5 para rendir el compuesto de fórmula (I-c), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3''$ ,  $n$  y  $W$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

- 10 compuestos de fórmulas (I/a) a (I/c), que constituyen la totalidad de los compuestos de fórmula (I), que pueden purificarse entonces según una técnica de separación convencional, que se convierten, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separan opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,
- 15 entendiéndose que en cualquier momento que se considere apropiado 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 requiera la síntesis.

- 20 Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI) y  $R_3''\text{-Cl}$  están bien disponibles comercialmente o pueden obtenerse por el experto en la técnica usando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

Los estudios farmacológicos de los compuestos de la invención han mostrado propiedades pro-apoptóticas y/o anti-proliferativas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en

células cancerosas tiene un interés terapéutico importante en el tratamiento de cánceres y de enfermedades inmunes y auto-inmunes.

5 Entre los tratamientos de cáncer considerados pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfoide crónica, cáncer del colon, esófago e hígado, leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer de pulmón de células pequeñas. Más especialmente, los compuestos según la invención  
10 serán útiles en el tratamiento de cánceres resistentes a quimioterapia, terapia dirigida, o radioterapia.

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

15 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos o grageas, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, pastillas sublinguales, comprimidos para chupar, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, y ampollas bebibles o inyectables.

20 Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden uno o más excipientes o vehículos seleccionados de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, estabilizantes, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, saporíferos etc.

Como ejemplo no limitativo pueden mencionarse:

- ♦ *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerol,
- 25 ♦ *como lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilen glicol,
- ♦ *como aglutinantes*: silicato de magnesio y aluminio, almidón, gelatina, goma de

tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,

- ♦ *como disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

La dosificación varía según el sexo, edad y peso del paciente, la ruta de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o cualesquiera tratamientos asociados, y varía de 0,01 mg a 1 g cada 24 horas en una o más administraciones.

Además, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con agentes anti-cancerosos seleccionados de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de la interacción proteína-proteína, inmunomoduladores, inhibidores de la ligasa E3, terapia con células T con receptor de antígeno quimérico y anticuerpos, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación y a su uso en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento del cáncer.

La combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso puede administrarse simultáneamente o secuencialmente. La ruta de administración es preferiblemente la ruta oral, y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o retardada de los ingredientes activos. Los compuestos de la combinación pueden además administrarse en la forma de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo cada una uno de los ingredientes activos, o en la forma de una única composición farmacéutica, en la que los ingredientes activos están mezclados.

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

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna forma.

## Procedimientos Generales

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

5 La cromatografía flash se realizó en ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados (RediSep® R<sub>f</sub> Gold High Performance).

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Tipo 60 F254 de Merck.

El calentamiento con microondas se realizó en un instrumento Anton Parr MonoWave o CEM Discover®.

10 Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron en un sistema de Cromatografía Líquida HANBON NP7000 con una columna Gemini-NX® 5µM C18, 250 mm × 50 mm d.i. operando a una velocidad de flujo de 99,9 mL min<sup>-1</sup> y detección UV con matriz de diodos (210 – 400 nm) usando disolución acuosa 5 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y MeCN como eluyentes a no ser que se especifique otra cosa.

15 LC-MS analítica: Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopía de masa (HPLC-MS) en Agilent HP1200 con Agilent 6140 LC/MS cuadropolo, operando en modo de ionización por electropulverización iónica positiva o negativa. El intervalo de escaneo de peso molecular es 100 a 1.350. Se hizo una detección UV paralela a 210 nm y 254 nm. Las muestras se  
20 suministraron como una disolución 1 mM en ACN, o en THF/H<sub>2</sub>O (1:1) con 5 µL de inyección de bucle. Los análisis de LCMS se realizaron en dos instrumentos, uno de los cuales se operó con eluyentes básicos, y el otro con eluyentes ácidos.

LCMS básica: Columna Gemini-NX, 3 µm, C18, 50 mm × 3,00 mm d.i. a 23°C, a una velocidad de flujo de 1 mL min<sup>-1</sup> usando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y

acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente que empezó de 100% de Disolvente A y finalizó a 100% de Disolvente B durante una variada/determinada duración de tiempo.

LCMS ácida: Columna ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8  $\mu\text{m}$ , 50 mm  $\times$  4,6 mm d.i. a 40 C, a una velocidad de flujo de 1 mL min<sup>-1</sup> usando ácido fórmico acuoso al 0,02% v/v (Disolvente A) y ácido fórmico al 0,02% v/v en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente que empezó de 100% de Disolvente A y finalizó a 100% de Disolvente B durante una variada/determinada duración de tiempo.

Las medidas de <sup>1</sup>H-RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub> como disolvente.

Los datos de <sup>1</sup>H RMN están en la forma de valores delta, proporcionados en partes por millón (ppm), usando el pico residual del disolvente (2,50 ppm para DMSO-d<sub>6</sub> y 7,26 ppm para CDCl<sub>3</sub>) como estándar interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), sept (septete), m (multiplete), brs (singlete ancho), brd (doblete ancho), brt (triplete ancho), brq (cuartete ancho), brm (multiplete ancho), vbrs (singlete muy ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), dq (doblete de cuartete), ddd (doblete de doblete de dobletes), dm (doblete de multipletes), tm (triplete de multipletes), qm (cuartete de multipletes).

La combinación de cromatografía de gas y espectrometría de masa de baja resolución se realizó en un cromatógrafo de gas Agilent 6850 y espectrómetro de masa Agilent 5975C usando una columna de 15 m  $\times$  0,25 mm con recubrimiento de 0,25  $\mu\text{m}$  HP-5MS y helio como gas vehicular. Fuente de iones: EI<sup>+</sup>, 70 eV, 230°C, cuadrupolo: 150°C, interfase: 300°C.

Los HRMS se determinaron en un Shimadzu IT-TOF, temperatura de la fuente de iones 200 C, ESI +/-, voltaje de ionización: (+-)4,5 kV. Resolución de masa min. 10.000.

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

## Lista de abreviaturas

|    | Abreviatura                        | Nombre                                                                        |
|----|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|    | abs.                               | absoluto                                                                      |
|    | ac.                                | acuoso                                                                        |
| 5  | Ar                                 | argón                                                                         |
|    | AtaPhos*PdCl <sub>2</sub>          | bis(di- <i>terc</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)<br>dicloropaladio(II) |
|    | Boc                                | <i>terc</i> -butoxicarbonilo                                                  |
|    | cc.                                | concentrado                                                                   |
| 10 | DCM                                | diclorometano                                                                 |
|    | DEE                                | dietil éter                                                                   |
|    | DIPO                               | óxido de diisopropilo                                                         |
|    | disp.                              | dispersión                                                                    |
|    | DMEDA                              | <i>N,N'</i> -dimetiletilendiamina                                             |
| 15 | DMF                                | dimetilformamida                                                              |
|    | EDC.HCl                            | hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
|    | EEO                                | etanoato de etilo                                                             |
|    | eq.                                | equivalente                                                                   |
|    | iPr <sub>2</sub> NH                | isopropilamina                                                                |
| 20 | LC                                 | cromatografía líquida                                                         |
|    | LDA                                | diisopropilamida de litio                                                     |
|    | MeCN                               | acetonitrilo                                                                  |
|    | MSM                                | metilsulfinilmetano                                                           |
|    | MTBE                               | <i>terc</i> -butil metiléter                                                  |
| 25 | PDO                                | p-dioxano                                                                     |
|    | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibencilidenacetona)dipaladio                                            |
|    | r.t.                               | temperatura ambiente                                                          |
|    | sat.                               | saturado                                                                      |
|    | TFA                                | ácido trifluoroacético                                                        |
| 30 | THF                                | tetrahidrofurano                                                              |

### **Procedimiento General 1**

#### *Etapa 1:*

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

#### *Etapa 2:*

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

### **Procedimiento General 2**

#### *Etapa 1:*

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

#### Procesamiento 1:

La mezcla se evaporó a Celite, se purificó por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente).

#### Procesamiento 2:

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

*Etapa 2:*

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

**Procedimiento General 3**

*Etapa 1:*

Se agitaron la **Preparación R1b** (746 mg, 5 mmoles, 1 eq.), heteroaril/aryl-yoduro (10 mmoles), CuI (286 mg, 1,5 mmoles, 0,3 eq.), *R,R*-diaminociclohexano (171 mg,  
10 1,5 mmoles, 0,3 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro (4,24 g, 20 mmoles, 4 eq.) en diglime (15 ml) durante 6-16 horas a 120°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

Procesamiento 1:

Después de finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) (o. NH<sub>3</sub> ac. al 25%) y se enfrió hasta r.t. La mezcla se filtró, y se lavó con agua (3x30 ml), disolución ac. de  
15 NH<sub>3</sub> (40 ml, 25%), agua (3 x 50 ml), heptano (50 después 30 ml), se secó en vacío.

Procesamiento 2:

La mezcla de reacción se evaporó a Celite, después se purificó por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente).

*Etapa 2:*

20 La correspondiente 4-metoxi-7-aryl-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (61,3 mmoles, 1 eq.), disolución acuosa cc. de HCl (10 ml, ~12,2 M, 122,5 mmoles, 2 eq.) y PDO (70 ml) se agitó a 100°C durante 0,5-2 horas. Después de finalizar 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:*

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

##### *Etapa 2:*

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

#### **Procedimiento General 5**

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

##### Procesamiento 1:

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

##### Procesamiento 2:

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

### **Procedimiento General 6**

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

#### **Procesamiento 1:**

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

#### **Procesamiento 2:**

La mezcla se evaporó totalmente, y se usó en la etapa siguiente (sal de HCl resultante).

#### **Procesamiento 3:**

- 10 La mezcla se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso-MeCN, gradiente, resultó como base libre).

### **Procedimiento General 7**

- 15 Se agitaron el compuesto obtenido en el **Procedimiento General 6** (1 mmol, 1 eq.), alquil-X (1 mmol, 1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (483 mg, 3,5 mmoles, 3,5 eq.) en DMF (10 ml) a r.t. durante 4-16 horas.

#### **Procesamiento 1:**

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

#### **Procesamiento 2:**

- 20 La mezcla se filtró y el filtrado se inyectó en LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso-MeCN, gradiente).

### **Procedimiento General 8**

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

#### **Procesamiento 1:**

- 5 La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se recogió en DMF y se inyectó en LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso-MeCN, gradiente).

#### **Procesamiento 2:**

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

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

- 15 Se agitaron la **Preparación R1a** (100 g, 0,651 moles, 1 eq.), NaOH (31,26 g, 0,781 moles, 1,2 eq.) y MeOH (400 ml) a 90°C durante 24 horas. La mezcla se paró con agua (1.200 ml) y se enfrió hasta r.t. con un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se filtró a través de un filtro de vidrio. El precipitado se lavó con agua (3 x 100 ml) después se secó y se obtuvo la **Preparación R1b** como un sólido blanco. HRMS calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: 149,0589; encontrado 150,0667 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ = 12,02 (vbrs, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 4,02 (s, 3 H).

- 20 <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ ppm 162,6, 152,9, 150,8, 124,6, 104,8, 98,3, 53,7.

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

*Etapa 1: (3R,4R)-4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

Se disolvieron hidrocloreto de 4-piperidona hidrato (0,969 g, 6,3 mmoles), EDC.HCl (3,623 g, 18,9 mmoles) y ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico (1,928 g, 6,3 mmoles) en piridina (10 mL) y se agitó a r.t. durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a Celite, se purificó por cromatografía flash (DCM:MeOH, gradiente) para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 386,2206; encontrado 409,2093 [forma (M+Na)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ = 1,42 (s, 9 H), 4,14-1,50 (m, 16 H), 7,32-7,15 (m, 5 H).

#### *Etapa 2: Preparación R1c*

Se cargaron (3*R*,4*R*)-4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 g, 155 mmoles, 1 eq.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (85,41 g, 388 mmoles, 2,5 eq.) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron/suspendieron en MeCN (150 ml) y MTBE (150 ml). Se disolvió NaOH (15,5 g, 388 mmoles, 2,5 eq.) en agua (21,6 ml) (disolución al ~40%). La disolución ac. de NaOH se añadió a la mezcla y se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió hasta r.t., se filtró a través de un lecho de Celite, la torta del filtro se lavó con MTBE (2 x 60 ml). Se añadió agua (150 ml) a la capa orgánica y después de extraer, las capas se separaron. La capa ac. se extrajo con más MTBE (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y después de filtrar se evaporaron para proporcionar la **Preparación R1c** como espuma sólida beige. HRMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 400,2362; encontrado 423,2247 [forma (M+Na)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ = 1,41 (s, 9 H), 1,79-0,86 (m, 6 H), 2,61-2,51 (m, 2 H), 4,16-2,73 (m, 10 H), 7,33-7,18 (m, 5 H).

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodopiridina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2b**. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.

$^{15}\text{N}$ -RMN (50.6 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 171,2.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2c**. HRMS calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ : 241,0851; encontrado 242,0929 [forma (M+H) $^+$ ].

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,04 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,81 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 158,8, 147,3, 144,4, 130,9, 126,1, 124,4, 114,8, 109,4, 103,1, 55,9.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-fluoro-4-yodo-2-metoxibenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2e**. HRMS calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ : 259,0757; encontrado 260,0818 [forma (M+H) $^+$ ].

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,1 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,27 (ddd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,7, 124,5, 117, 116,5, 111, 103,4, 56,8.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y yodometano como agente alquilante, se obtuvo la **Preparación R2g**. HRMS calculado para  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ : 149,0589; encontrado 150,0668 [forma (M+H) $^+$ ].

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,85 (brs, 1 H), 7,88 (brs, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y yodoetano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2h**. HRMS calculado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : 163,0746; encontrado 164,0823 [forma (M+H) $^+$ ].

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

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

5 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación UR1b** (en lugar de la **Preparación R1a**) y 3-bromoprop-1-ino como reactivos (sin la etapa de hidrólisis), el producto metoxipirimidina crudo (400 mg, 2,3 mmoles) se disolvió en PDO (4 ml) y se añadió disolución acuosa de HCl (37%, 0,18 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después de enfriar, se añadió DIPO (4 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para  
10 proporcionar la **Preparación R2i**. HRMS calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: 173,0589; encontrado 174,0665 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido ciclopropilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2j**. HRMS calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 175,0746; encontrado 176,0819 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

25 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación UR1b** (en lugar de la **Preparación R1a**) y 4-bromobuta-1,2-dieno como reactivos (sin la etapa de hidrólisis), el producto metoxipirimidina crudo (300 mg, 1,65 mmoles) se disolvió en PDO (4 ml) y se añadió disolución ac. de HCl (37%, 0,18 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después de enfriar, la mezcla de reacción se

evaporó para proporcionar la **Preparación R2k**. HRMS calculado para  $C_{10}H_9N_3O$ : 187,0745; encontrado 188,0821 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,91 (brs, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 4,87 (m, 2 H), 4,73 (m, 2 H).

5 <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 208,3, 158,7, 147,4, 143,9, 123,9, 108,2, 102,1, 88,3, 78,1, 43.

**Preparación R2l: 7-(ciclopropilmetil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de ciclopropilmetilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2l**. HRMS calculado para  $C_{10}H_{11}N_3O$ : 189,0902; encontrado 190,0980 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

10

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,84 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 1,21 (m, 1 H), 0,52-0,35 (m, 4 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,3, 143,7, 124, 108,1, 101,7, 49, 12,3, 4,07.

15

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 1-bromo-2-metilpropano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2m**. HRMS calculado para  $C_{10}H_{13}N_3O$ : 191,1059; encontrado 192,1132 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 3,92 (d, 2 H), 2,1 (sept., 1 H), 0,82 (d, 6 H).

20

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 147,7, 143,7, 124,5, 108, 101,6, 52, 29,6, 20,2.

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

Se calentaron la **Preparación R1b** (500 mg, 3,06 mmoles) y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (810 mg, 6,13 mmoles,  $d=1,02$ , 795  $\mu$ l) en 5 ml de 1,4-dioxano hasta 100°C durante 102 horas, después se añadieron 5ml de 1N HCl. Se disolvió en DMF y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5 $\mu$ m, 5 mM  $NH_4HCO_3$  acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2n**. HRMS calculado para  $C_{11}H_9N_3O$ : 199,0746; encontrado 200,0827 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

25

<sup>1</sup>H-RMN(500 MHz, dmsó-d6) δ ppm 12,33 (brs, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,63 (dm, 1 H), 7,41 (ddd, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 3,86 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C-RMN(500 MHz, dmsó-d6) δ ppm 158,5, 153,5, 148,1, 137, 124,6, 122, 121,8, 121, 110,7, 100,1, 28,5

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y (bromometil)ciclobutano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2o**. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 203,1059; encontrado 204,1134 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

10 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 4,13 (d, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 1,92/1,74 (m+m, 4 H), 1,82 (m, 2 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,7, 124,2, 101,7, 49,6, 36, 25,6, 18.

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

15 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** e hidrobromuro de 2-bromo-*N,N*-dimetiletilamina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2p**. HRMS calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 206,1168; encontrado 207,1242 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,88 (brd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,19 (t, 2 H), 2,6 (t, 2 H), 2,16 (s, 6 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,5, 143,7, 124,4, 108,1, 101,7, 59,2, 45,5, 42,6.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2q**. HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 211,0746; encontrado 212,083 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

25 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (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 R2s: 7-(pirimidin-2-il)-3H,4H,7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Se calentaron la **Preparación R1b** (300 mg, 2,011 mmoles, 1 eq.), 2-cloropirimidina (2,413 mmoles, 1,2 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (417 mg, 3,017 mmoles, 1,5 eq.) en DMF (10 ml) a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso-MCN, gradiente) para proporcionar 4-metoxi-7-pirimidin-2-il-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina.

Después, el producto obtenido (0,633 mmoles, 1 eq.), disolución acuosa de 1M HCl (3 ml) y PDO (60 ml) se agitaron a 100°C durante 1 hora. Después de que finalizara la reacción, la mezcla se evaporó y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso-MCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2cj**. HRMS calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O: 213,0651; encontrado 214,0735 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,19 (brs, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 159,7, 158,7, 156, 148,1, 145,2, 123,3, 120,1, 111,4, 104,5.

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

Se disolvió la **Preparación R1b** (1,74 g, 11,67 mmoles) en DMF (80 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (60% disp., 1,87 g, 46,67 mmoles) y la disolución se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (2,11 g, 18,67 mmoles) a la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta r.t. 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<sub>4</sub>, y se evaporaron.

Una parte del compuesto *N*-amino resultante (300 mg, 1,83 mmoles) y acetilacetona (206 µl, 201 mg 2,01 mmoles) se disolvieron en 5 ml de ácido acético y se calentaron hasta 120°C durante 2 horas y 30 minutos, después se añadió TFA (5 ml). Se calentó a 120°C durante 18 horas más. Después, se añadieron 1 ml de agua y 10 ml de metanol, después se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2t**. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: 214,0855; encontrado 215,0935 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN(500 MHz, dmso-d6) δ ppm 12,16 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 2,45 (d, 3 H), 2,44 (s, 3 H)

$^{13}\text{C}$ -RMN(500 MHz, dms $\text{-d}_6$ )  $\delta$  ppm 159,7, 152,5, 143,4, 141,2, 138,9, 127,7, 115,5, 109,8, 91,2, 21,9, 17,4

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

- 5 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodo-1-metil-1H-imidazol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2u**. HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ : 215,0807; encontrado 216,0879 [forma (M+H) $^+$ ].
- $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9,24-7,3 (vbrs, 3 H), 7,51 (d, 1 H), 6,72 (brs, 1 H), 3,77 (s, 3 H).
- 10  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 121,7, 103,5, 35.
- $^{15}\text{N}$ -RMN (50,6 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 153.

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

- Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y éster pinacol del ácido tiofen-3-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2v**.
- 15 HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ : 217,0310; encontrado 218,0390 [forma (M+H) $^+$ ].
- $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 12,14 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H).
- $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 158,6, 147, 144,8, 136,3, 127, 123,8, 123,3, 115,1, 109,5, 103,5.

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

- Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodotiofeno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2w**. HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ : 217,0310; encontrado 218,0384 [forma (M+H) $^+$ ].
- $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 12,2 (brs, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H).
- 25  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 158,5, 147,2, 145,3, 138,7, 126, 124,3, 122,8, 119,2, 109,4, 104,2.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2x**. HRMS calculado para  $C_8H_6N_3OF_3$ : 217,0463; encontrado 218,0543 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

5  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,08 (brs, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,06 (q, 2 H).

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir 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)<sup>+</sup>].

15  $^1H$ -RMN (500 MHz, MeCN-d3)  $\delta$  ppm 8,5 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H).

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

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

20 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** e hidrocloreuro de cloruro de 3-dimetilaminopropilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2z**. HRMS calculado para  $C_{11}H_{16}N_4O$ : 220,1324; encontrado 221,1401 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

$^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,12 (t, 2 H), 2,15 (t, 2 H), 2,1 (s, 6 H), 1,85 (p, 2 H).

25  $^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 147,4, 143,8, 124,2, 108,2, 101,7, 56,4, 45,6, 43, 28,6.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 3-yodotolueno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2aa**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{11}N_3O$ : 225,0902; encontrado 226,098 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 5  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,08 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,52 (brs, 1 H), 7,49 (dm, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,22 (brd., 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,39 (s, 3 H).  
 $^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (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 R2ab: 7-(4-metilfenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona**

- 10 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodotolueno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ab**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{11}N_3O$ : 225,0902; encontrado 226,0987 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

$^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,06 (brs, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,58 (dm, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,33 (dm, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 2,37 (s, 3 H).

- 15  $^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 147,3, 144,5, 136,8, 135,4, 130,1, 124,5, 124,1, 109,6, 103,4, 21.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ac**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{11}N_3O$ : 225,0902; encontrado 226,0986 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 20  $^1H$ -RMN (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,91 (brs, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,36-7,17 (m, 5 H), 7,2 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H).

$^{13}C$ -RMN (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,1, 124,3, 102,2, 48,1.

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

- 25 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y yodobenceno como reactivos, se obtuvo 4-metoxi-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (sin hidrólisis).

Este producto crudo (450 mg, 2 mmoles) se disolvió en THF (18 ml) se agitó a -78°C, después se añadió una disolución de LDA (1,8 M, 1,7 ml, 3 mmoles). Después de una hora

de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió disolución de yodometano (190  $\mu\text{l}$ , 3 mmoles) en THF (5 ml), y se continuó la agitación durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml), se evaporó a Celite y se purificó por cromatografía flash (Hexano-EEO=7-1).

- 5 El producto crudo resultante (400 mg, 1,6 mmoles) se disolvió en disolución acuosa cc. de HCl (330  $\mu\text{l}$ ,  $\sim 12,2$  M, 4 mmoles) y PDO (5 ml) se agitó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente y la suspensión formada se filtró. El sólido en el filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R2de**. HRMS calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : 225,0902; encontrado 226,0985 [forma (M+H) $^{+}$ ].

$^1\text{H}$ -RMN(500 MHz, MSM- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 11,94 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,55 (tm, 2 H), 7,49 (tm, 1 H), 7,4 (dm, 2 H), 6,41 (d, 1 H), 2,17 (d, 3 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN(125 MHz, MSM- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 158,4, 143,6, 136,2, 132,6, 129,6, 128,7, 128,5, 100,9, 13,3.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-fluoroyodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ae**. HRMS calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}$ : 229,0651; encontrado 230,0714 [forma (M+H) $^{+}$ ].

- 20  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 12,12 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 6,68 (d, 1 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 144,7, 126,8, 124,2, 116,4, 103,5.

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

- 25 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y yodobenceno como reactivos, se obtuvo 4-metoxi-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (sin hidrólisis).

El producto crudo (394 mg, 1,75 mmoles) se disolvió en THF (14 ml) se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después se añadió una disolución de LDA (1,8 M, 1,2 ml, 2,16 mmoles). Después de una hora de agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió disolución de hexacloroetano (632 mg, 2,63 mmoles) en THF (5 ml), y se continuó la agitación durante 90 minutos. Después, la mezcla de

reacción se diluyó con salmuera (10 ml), se evaporó a Celite y se purificó por cromatografía flash (Hexano-EEO=9-1).

El producto crudo resultante (110 mg, 0,42 mmoles) se disolvió en disolución acuosa cc. de HCl (82 µl, ~12,2 M, 1 mmol) y PDO (5 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla se evaporó parcialmente y la suspensión formada se filtró. El sólido en el filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R2dh**. HRMS calculado para  $C_{12}H_8N_3OCl$ : 245,0356; encontrado 246,043 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN(500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,16 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,6-7,52 (m, 5 H), 6,78 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN(125 MHz, MSM-d6) δ ppm 157,6, 148,2, 145,3, 101,6.

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

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

Una parte del compuesto *N*-metilado resultante (500 mg, 2,98 mmoles) se disolvió en 5 ml de THF abs. y se enfrió hasta -78°C. Después, se añadió 2M LDA (1,7 ml, 3,4 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, después se añadió yoduro (757 mg, 2,98 mmoles). La disolución se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 22 horas, después se añadieron 5 ml de agua. Se formó un compuesto sólido y se retiró por filtración para proporcionar la **Preparación R2aj**. HRMS calculado para  $C_7H_6IN_3O$ : 274,9556; encontrado 275,9634 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN(500 MHz, dmso-d6) δ ppm 11,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C-RMN(500 MHz, dmso-d6) δ ppm 157,3, 149,1, 144,2, 111,4, 110,3, 80,4, 33,2

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

Se disolvieron 233 mg (0,82mmoles) de 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano en 4 ml de THF seco y se enfrió hasta -78°C y se añadieron 500 µL (1,8 M disolución madre, 0,9 mmoles, 1,1 eq.) de LDA. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 40 minutos a -78°C después se añadieron 208 mg de yodo (0,82 mmoles, 1 eq.) y se dejó calentar hasta r.t. Se agitó durante 40 minutos, después se añadió agua. La disolución se extrajo con EEO (2 x 15 ml), la fase orgánica combinada se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash (Eluyente: gradiente heptano-EEO).

El 2-[(4-cloro-6-yodo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano crudo resultante se disolvió en 3 ml de PDO y se añadieron 3 ml de agua y 166 mg (3,98 mmoles) de hidrato de hidróxido de litio. La mezcla se calentó y se agitó a 110°C durante 5 horas. La disolución se enfrió hasta r.t., después se añadió 1 N HCl hasta pH 3-4.

Se formó un compuesto sólido, que se retiró por filtración, y se lavó con agua, se obtuvo la **Preparación R2al**.

HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si: 391,0213; encontrado 392,0298 [forma (M+H)+].

<sup>1</sup>H-RMN(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,1 (brs, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,45 (s, 2H), 3,51(m, 2H), 0,82 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 157,3, 149,9, 144,8, 112,9, 110,5, 79,3, 73,7, 66,0, 17,5.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 5-yodo-1,2,3-trimetoxibenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2am**. HRMS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 301,1063; encontrado 302,1138 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12,07 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 3,82 (s, 6 H), 3,7 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 144,5, 124,6, 103,2, 103, 60,6, 56,6.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 3,5-diclorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2an**. HRMS calculado para  $C_{12}H_7Cl_2N_3O$ : 278,9966; encontrado 280,0040 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

5  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,03 (vbrs, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,64 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

$^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 145,3, 126,7, 123,8, 122,7, 104,4

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ao**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$ : 275,0461; encontrado 276,0541 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

10  $^1H$ -RMN (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,18 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

15  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 161, 158,7, 147,5, 145, 139,7, 134,5, 124, 116,3, 112,7, 110,2, 109,4, 104, 56,4

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 2-(3,5-dimetoxi)-fenil-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ap**. HRMS calculado para  $C_{14}H_{13}N_3O_3$ : 271,0957; encontrado 272,1030 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

20  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,11 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 6,54 (t, 1 H), 3,8 (s, 6 H).

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1b** y ácido 3,4-diclorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2aq**. HRMS calculado para  $C_{12}H_7Cl_2N_3O$ : 278,9966; encontrado 280,003 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

25  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,21 (brs, 1 H), 8,15 (t, 1 H), 8,02 (brs, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,25 (brs, 1 H), 8,05 (m, 2 H), 8,03 (m, 2 H), 8,02 (brs, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 147,6, 145,2, 141,5, 134, 124,6, 123,6, 119, 110,6, 109,4, 104,7.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2av**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 279,0619; encontrado 280,0691 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

10 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,23 (brs, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,01 (d, 1 H), 7,92 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,74 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,6, 145,1, 126,9, 124,7, 123,8, 110,4, 104,5

<sup>15</sup>N-RMN (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 170,9.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-(difluorometil)-4-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2aw**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: 261,0714; encontrado 262,0784 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

20 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 127,2, 124,7, 123,9, 115,1, 104,1.

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

25 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodobencil alcohol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ax**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 241,0851; encontrado 242,0925 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,07 (brs, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,31 (t, 1 H), 4,56 (d, 2 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,9, 147,4, 144,6, 142,2, 136,6, 127,6, 124,3, 124,2, 109,9, 103,5, 62,8.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-cloro-4-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ay**. HRMS calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ : 245,0356; encontrado 246,0427 [forma  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,15 (brs, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,78 (dm, 1 H), 7,61 (dm, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,3, 144,8, 136,7, 131,7, 129,6, 126,1, 123,9, 109,9, 103,9.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2az**. HRMS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ : 254,1168; encontrado 255,1243 [forma  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,98 (brs, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 6,61 (d, 1 H), 2,94 (s, 6 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,1, 125,6, 124,3, 112,7, 102,7, 40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ba**. HRMS calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 295,0569; encontrado 296,0648 [forma  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,15 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,56 (m, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,8, 126,4, 124,1, 122,5, 103,9.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-benciloxiyodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bb**. HRMS calculado para  $C_{19}H_{15}N_3O_2$ : 317,1164; encontrado 318,1243 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

5  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,05 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,59 (dm, 2 H), 7,48 (dm, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,41 (tm, 2 H), 7,35 (tm, 1 H), 7,16 (dm, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

$^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (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.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodo-5-metiltiofeno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bc**. HRMS calculado para  $C_{11}H_9N_3OS$ : 231,0466; encontrado 232,0541 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

15  $^1H$ -RMN (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,76 (dq, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,46 (d, 3 H).

$^{13}C$ -RMN (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 145, 124,2, 123,9, 119,4, 103,9, 15,4.

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

20 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-cloro-5-yodotiofeno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bd**. HRMS calculado para  $C_{10}H_6N_3OSCl$ : 250,9920; encontrado 252,0005 (forma (M+H)<sup>+</sup>].

$^1H$ -RMN (500 MHz, dmso-d6)  $\delta$  ppm 12,28 (brs, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

$^{13}C$ -RMN (500 MHz, dmso-d6)  $\delta$  ppm 158,4, 146,8, 145,6, 136,4, 125,5, 124,6, 123,3, 117,5, 109,3, 104,6.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 1,4-benzodioxano-6-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2be**. HRMS calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O_3$ : 269,0800; encontrado 270,0881 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,33-4,25 (m, 4 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 124,3, 117,7, 117,6, 113,8, 103,2.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 3,4-metilendioxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bf**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 255,0644; encontrado 256,0719 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 2-naftalenborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bg**. HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 261,0902; encontrado 262,0982 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 3-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bh**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 279,0620; encontrado 280,0699 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1b** y éster pinacol del ácido 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)bencenoborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bi**. HRMS calculado para  $C_{18}H_{21}N_5O$ : 323,1746; encontrado 324,1828 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

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

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,11 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,64 (brt, 1 H), 7,55 (dm, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,58 (s, 2 H).

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

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

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-fluoro-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bl**. HRMS calculado para  $C_{12}H_8N_3OF$ : 229,0651; encontrado 230,0729 [forma  $(M+H)^+$ ].

5  $^1H$ -RMN (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,72 (dm, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

$^{13}C$ -RMN (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,9, 131,4, 130,9, 123,9, 120,2, 114, 111,6.

$^{19}F$ -RMN (376,5 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) -111,7.

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

10

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bm**. HRMS calculado para  $C_{14}H_{14}N_4O$ : 254,1168; encontrado 255,1229 [forma  $(M+H)^+$ ].

15  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 12,04 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,93 (dm, 1 H), 6,74 (dm, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 2,95 (s, 6 H).

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 3-(trifluorometoxi)yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bo**. HRMS calculado para  $C_{13}H_8F_3N_3O_2$ : 295,0569; encontrado 296,0651 [forma  $(M+H)^+$ ].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,91 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,87 (t, 1 H), 7,82 (ddd, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,41 (ddd, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 123,9, 123,2, 119,5, 117,1, 104,1.

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

- 5 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 3-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bp**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 241,0851; encontrado 242,0928 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 6,98 (dm, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

- 10 <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,6, 130,4, 124,2, 116,7, 112,9, 110,5, 103,5.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-benciloxi-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bq**. HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317,1164; encontrado 318,1235 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,51-7,31 (m, 5 H), 7,44 (t, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (dm, 1 H), 7,05 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,6, 130,5, 124,1, 116,8, 113,6, 111,4, 103,6, 70.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodo-6-metilpiridina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2br**. HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: 226,0855; encontrado 227,0933 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12 (brs, 1 H), 8,25 (dm, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,25 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 2,52 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-RMN (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)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona**

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

El producto arilado (920 mg, 3,5 mmoles) e hidróxido de litio monohidrato (1,48 g, 35 mmoles) se agitaron en la mezcla de PDO (15 ml) y agua (15 ml) a 110°C durante 24 horas. El residuo se acidificó por disolución ac. de HCl (1 N, 50 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para proporcionar la **Preparación R2bs**. HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 242,0804; encontrado 243,0884 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,21 (brs, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 6,78 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-RMN (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)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 1-naftalenborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bt**. HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 261,0902; encontrado 262,0984 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,61 (dm, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,51 (tm, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 6,77 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (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-(piridin-3-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido piridina-3-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bu**. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y éster de pinacol del ácido piridina-4-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bv**. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 212,0698; encontrado 213,0773 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

10 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 12,31 (brs, 1 H), 8,69 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,99 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 151,3, 145,6, 122,8, 117,3, 105.

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

15 Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-(difluorometil)-4-yodo-1*H*-pirazol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bw**. HRMS calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 251,0619; encontrado 252,0682 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (brs, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,2, 136,2, 123,2, 121,3, 111, 104.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bx**. HRMS calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O: 215,0807; encontrado 216,0889 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

25 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (brs, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 146,9, 144,7, 132,1, 124,3, 123,4, 121,4, 109, 103,4, 38,5.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 2-yodopropano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2by**. HRMS calculado para  $C_9H_{11}N_3O$ : 177,0902; encontrado 178,0979 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

5  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 4,85 (sept., 1 H), 1,42 (d, 6 H).

$^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,8, 146,8, 143,5, 120,7, 108,2, 102, 46,5, 23.

$^{15}N$ -RMN (50,6 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 168.

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

10 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de ciclobutilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ca**. HRMS calculado para  $C_{10}H_{11}N_3O$ : 189,0902; encontrado 190,0974 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

$^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,85 (brs, 1 H), 7,88 (brs, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H)

15  $^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

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

Usando el **Procedimiento General 4** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 4-hidroxi-1-metilpiperidina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cb**. HRMS calculado para  $C_{12}H_{16}N_4O$ : 232,1324; encontrado 233,1405 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

20  $^1H$ -RMN (500 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,82 (brs, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 2,89/2,05 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,02/1,82 (m, 4 H).

$^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 143,9, 121,2, 102,1, 55,1, 52,1, 46,1, 32,3.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 2-yodo-1,1-difluoroetano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cc**. HRMS calculado para  $C_8H_7N_3OF_2$ : 199,0557; encontrado 200,0634 (forma (M+H)<sup>+</sup>).

25  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 11,99 (brs, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,37 (tt, 1 H), 4,6 (td, 2 H).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 1-fluoro-2-yodoetano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cd**. HRMS calculado para  $C_8H_8NOF$ : 181,0651; encontrado 182,0728 (forma  $(M+H)^+$ ).

5  $^1H$ -RMN (400 MHz, dmso- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,91 (brs, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 4,74 (dt, 2 H), 4,43 (dt, 2 H).

$^{13}C$ -RMN (400 MHz, dmso- $d_6$ )  $\delta$  ppm 144, 124,3, 102, 83,1, 45,1.

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

10 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 2-cloroetanol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ce**.  $^1H$ -RMN (400 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,86 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 7,12 (d,  $J=3,92$  Hz, 1 H), 6,43 (d,  $J=3,14$  Hz, 1 H), 4,92 (t,  $J=5,49$  Hz, 1 H), 4,15 (t,  $J=6,28$  Hz, 2 H), 3,68 (q,  $J=5,49$  Hz, 2 H).

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

15 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de 4-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cg**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{10}ClN_3O$ : 259,0512; encontrado 260,0583 [forma  $(M+H)^+$ ].

$^1H$ -RMN (400 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 11,93 (s, 7,9 (s, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H).

20  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,4, 144,2, 137,5, 132,5, 129,5, 129, 124,2, 108,3, 102,4, 47,5.

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

25 Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de 3-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ch**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{10}ClN_3O$ : 259,0512; encontrado 260,0580 [forma  $(M+H)^+$ ].

$^1H$ -RMN (500 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 11,94 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,16 (dm, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,35 (s, 2 H).

$^{13}C$ -RMN (125 MHz, MSM- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 158,7, 147,6, 144,3, 140,9, 133,6, 131,1, 128, 127,5, 126,4, 124,3, 108,4, 102,4, 47,5.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de 2-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ci**. HRMS calculado para  $C_{13}H_{10}ClN_3O$ : 259,0512; encontrado 260,0587 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

- 5  $^1H$ -RMN (400 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 11,95 (brs, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,5 (dm, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,72 (dm, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 5,44 (s, 2 H).  
 $^{13}C$ -RMN (100 MHz, MSM-d6):  $\delta$  (ppm) 144,3, 129,8, 129,8, 128,8, 128,1, 124,5, 102,5, 46.

## EJEMPLOS

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

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 1)**

- 5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2g** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{39}N_5O_5$ : 549,2951; encontrado 550,3021 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxotieno[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 2)**

- 10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 2**. HRMS calculado para  $C_{29}H_{36}N_4O_5S$ : 552,2406; encontrado 553,2479 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[(7-etil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 3)**

- 15 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2h** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 3**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{41}N_5O_5$ : 563,3108; encontrado 564,319 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-prop-2-inil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 4)**

- 20 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2i** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 4**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{39}N_5O_5$ : 573,2951; encontrado 574,3024 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[(7-ciclopropil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 5)**

- 25

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2j** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 5**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{41}N_5O_5$ : 575,3108; encontrado 576,3189 [forma (M+H)].

5     ▪ **(3R,4R)-4-[4-[(7-cloro-4-oxo-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 6)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-cloro-3*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 6**. HRMS calculado para  $C_{29}H_{35}ClN_4O_5S$ : 586,2017; encontrado 609,1912 [forma (M+Na)].

10    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[(7-buta-2,3-dienil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 7)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2k** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 7**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{41}N_5O_5$ : 587,3108; encontrado 588,318 [forma (M+H)].

15    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(ciclopropilmetil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 8)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2l** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 8**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{43}N_5O_5$ : 589,3264; encontrado 590,3342 [forma (M+H)].

20    ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(7-isobutil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 9)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2m** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 9**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{45}N_5O_5$ : 591,342; encontrado 592,3501 [forma (M+H)].

25    ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(9-metil-4-oxo-pirimido[4,5-*b*]indol-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 10)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2n** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 10**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{41}N_5O_5$ : 599,3108; encontrado 600,3181 [forma (M+H)].

5    ■ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(ciclobutilmetil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 11)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2o** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 11**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{45}N_5O_5$ : 603,342; encontrado 604,3502 [forma (M+H)].

10    ■ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 12)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2p** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 12**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{46}N_6O_5$ : 606,353; encontrado 607,36 [forma (M+H)].

15    ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 13)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2q** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 13**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{41}N_5O_5$ : 611,3108; encontrado 612,3192 [forma (M+H)].

20    ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 14)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-fenil-3,5-dihidropirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 14**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{41}N_5O_5$ : 611,3108; encontrado 612,3182 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 15)**

5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2b** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 15**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{40}N_6O_5$ : 612,306; encontrado 613,3132 [forma (M+H)].

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

10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 1-fenil-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 16**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{40}N_6O_5$ : 612,306; encontrado 613,312 [forma (M+H)].

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

15 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 9-fenil-1*H*-purin-6-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 17**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{40}N_6O_5$ : 612,306; encontrado 613,3142 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[(7-bromo-4-oxo-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 18)**

20 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-bromo-3*H*-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 18**. HRMS calculado para  $C_{29}H_{36}BrN_5O_5$ : 613,19; encontrado 612,1851 [forma (M-H)].

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

25 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3-fenil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 19**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{39}N_5O_6$ : 613,29; encontrado 636,2782 [forma (M+Na)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-pirimidin-2-il-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 20)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2s** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 20**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{39}N_7O_5$ : 613,3013; encontrado 614,3102 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3-fenil-6*H*-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 21**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{39}N_7O_5$ : 613,3013; encontrado 614,3095 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2t** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 22**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{42}N_6O_5$ : 614,3217; encontrado 615,3301 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilimidazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 23)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2u** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 23**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{41}N_7O_5$ : 615,3169; encontrado 616,324 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(3-tienil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 24)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2v** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 24**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{39}N_5O_5S$ : 617,2672; encontrado 618,2736 [forma (M+H)].

5    ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-tienil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 25)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2w** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 25**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{39}N_5O_5S$ : 617,2672; encontrado 618,2744 [forma (M+H)].

10    ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 26)**

15    Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2x** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 26**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{38}F_3N_5O_5$ : 617,2825; encontrado 618,2912 [forma (M+H)].

■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-tiazol-2-il-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 27)**

20    Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2y** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 27**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{38}N_6O_5S$ : 618,2625; encontrado 641,251 [forma (M+Na)].

■ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 28)**

25    Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2z** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 28**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{48}N_6O_5$ : 620,3686; encontrado 621,3731 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(m-tolil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 29)**

5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aa** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 29**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_5$ : 625,3264; encontrado 626,3357 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(p-tolil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 30)**

10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ab** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 30**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_5$ : 625,3264; encontrado 626,3358 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[(7-bencil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 31)**

15 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ac** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 31**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_5$ : 625,3264; encontrado 626,3343 [forma (M+H)].

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

20 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ad** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 32**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_5$ : 625,3264; encontrado 626,3335 [forma (M+H)].

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

25

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

5     ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (EJEMPLO 34)**

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

10    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3-fluorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (EJEMPLO 35)**

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

15    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-bromo-4-oxo-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (EJEMPLO 36)**

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

20    ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(5-metil-2-tienil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (EJEMPLO 37)**

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

25    ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metil-4-piperidil)-4-oxo-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (EJEMPLO 38)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cb** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 38**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{48}N_6O_5$ : 632,3686; encontrado 633,3766 [forma (M+H)].

5    ■ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-cianofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 39)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2au** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 39**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{40}N_6O_5$ : 636,306; encontrado 637,3127 [forma (M+H)].

10   ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 40)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2c** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 40**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_6$ : 641,3214; encontrado 642,3297 [forma (M+H)].

15   ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 41)**

20   Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bp** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 41**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_6$ : 641,3214; encontrado 642,3313 [forma (M+H)].

25   ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 42)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ax** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 42**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_6$ : 641,3214; encontrado 642,3288 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[6-(hidroximetil)-4-oxo-7-fenil-pirrolo [2,3-*d*]]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 43)**

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

Se cargó un matraz redondo de tres bocas secado a la llama con 5 ml de THF seco bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadieron 420 µl (1,5 eq.) de *i*Pr<sub>2</sub>NH con una jeringa y el matraz redondo se enfrió hasta -78°C. Se añadieron 1,25 ml (1,5 eq.) de *n*-BuLi con una jeringa y se agitó durante 30 minutos. Después, la 4-metoxi-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina  
15 obtenida en la etapa previa (450 mg, 2 mmoles, 1 eq.) disuelta en 20 ml de THF seco se añadió gota a gota y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió formato de metilo (360 mg, 3 eq.) disuelto en 10 ml de THF seco. Después de finalizar la reacción, se añadieron 40 ml de NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con 3 x 40 ml de EEO, se secó, se filtró y se evaporó. La cromatografía flash con Hexano:EEO proporcionó (4-metoxi-7-fenil-  
20 pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metanol.

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

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[1-(4-metoxifenil)-4-oxo-pirazolo[3,4-*d*]]pirimidin-5-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 44)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 1-(4-metoxifenil)-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el

**EJEMPLO 44.** HRMS calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 642,3166; encontrado 665,3057 [forma (M+Na)].

5     ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(6-metoxi-2-piridil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 45)**

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

10    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-clorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 46)**

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

15    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3-clorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 47)**

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

20    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[(6-cloro-4-oxo-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 48)**

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

25    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(5-cloro-2-tienil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 49)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bd** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 49**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{38}ClN_5O_5S$ : 651,2282; encontrado 652,2348 [forma (M+H)].

5     ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 50)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bw** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 50**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{39}F_2N_7O_5$ : 651,2981; encontrado 674,2867 [forma (M+Na)].

10    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-dimetilaminofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 51)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2az** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 51**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{46}N_6O_5$ : 654,353; encontrado 655,3589 [forma (M+H)].

15    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[3-(dimetilamino)fenil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 52)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bm** y la

20    **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 52**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{46}N_6O_5$ : 654,353; encontrado 655,3602 [forma (M+H)].

25    ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 53)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bf** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 53**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{41}N_5O_7$ : 655,3006; encontrado 655,3006 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[(2-clorofenil)metil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 54)**

5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ci** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 54**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}N_5O_5Cl$ : 659,2875; encontrado 660,2949 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[(3-clorofenil)metil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 55)**

10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ch** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 55**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}ClN_5O_5$ : 659,2875; encontrado 660,2933 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 56)**

15 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cg** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 56**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}ClN_5O_5$ : 659,2875; encontrado 660,2949 [forma (M+H)].

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

20 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2e** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 57**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}FN_5O_6$ : 659,3119; encontrado 660,3194 [forma (M+H)].

25 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-[4-(difluorometil)fenil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 58)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aw** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 58**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{41}F_2N_5O_5$ : 661,3076; encontrado 662,3141 [forma (M+H)].

5    ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-naftil)-4-oxo-pirrol[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 59)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bt** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 59**. HRMS calculado para  $C_{39}H_{43}N_5O_5$ : 661,3264; encontrado 662,3345 [forma (M+H)].

10   ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(2-naftil)-4-oxo-pirrol[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 60)**

15   Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bg** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 60**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{35}N_5O_5$ : 661,3264; encontrado 606,2715 [forma (M+H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)].

■ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-oxo-pirrol[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 61)**

20   Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ar** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 61**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{39}ClFN_5O_5$ : 663,2624; encontrado 564,218 [forma (M+H-Boc)].

■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrol[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 62)**

25   Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-(2-trimetilsililetoximetil)-3*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 62**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{51}N_5O_6Si$ : 665,3609; encontrado 666,3696 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 63)**

5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2be** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 63**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{43}N_5O_7$ : 669,3162; encontrado 670,3238 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 64)**

10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 64**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}N_6O_7$ : 670,3115; encontrado 693,3019 [forma (M+Na)].

15 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 65)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2at** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 65**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{45}N_5O_7$ : 671,3319; encontrado 672,3396 [forma (M+H)].

20 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3,5-dimetoxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 66)**

25 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ap** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 66**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{45}N_5O_7$ : 671,3319; encontrado 672,3401 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(6-yodo-7-metil-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 67)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aj** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 67**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{38}IN_5O_5$ : 675,1918; encontrado 676,1994 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]**

5 **pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 68)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ao** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 68**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}ClN_5O_6$ : 675,2823; encontrado 676,2891 [forma (M+H)].

10 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]**

**pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 69)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2as** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 69**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{42}ClN_5O_6$ : 675,2823; encontrado 676,2885 [forma (M+H)].

15 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 70)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aq** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 70**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_5$ : 679,2328; encontrado 680,2399 [forma (M+H)].

20 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 71)**

25 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2an** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 71**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_5$ : 679,2328; encontrado 680,2399 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolo [2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 72)**

5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2av** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 72**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{40}F_3N_5O_5$ : 679,2982; encontrado 680,3068 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolo [2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 73)**

10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bh** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 73**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{40}F_3N_5O_5$ : 679,2982; encontrado 702,2875 [forma (M+Na)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[6-yodo-4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 74)**

15 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2al** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 74**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{50}IN_5O_6Si$ : 791,2575; encontrado 792,265 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 75)**

20 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bo** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 75**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6$ : 695,2931; encontrado 696,2997 [forma (M+H)].

25 ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 76)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ba** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 76**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6$ : 695,2931; encontrado 696,3006 [forma (M+H)].

5     ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(3-morfolinofenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 77)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bn** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 77**. HRMS calculado para  $C_{39}H_{48}N_6O_6$ : 696,3635; encontrado 697,3708 [forma (M+H)].

10    ▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 78)**

15    Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2am** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 78**. HRMS calculado para  $C_{38}H_{47}N_5O_8$ : 701,3425; encontrado 702,3487 [forma (M+H)].

      ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(4-benciloxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 79)**

20    Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bb** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 79**. HRMS calculado para  $C_{42}H_{47}N_5O_6$ : 717,3527; encontrado 718,3603 [forma (M+H)].

      ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[7-(3-benciloxifenil)-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 80)**

25    Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bq** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 80**. HRMS calculado para  $C_{42}H_{47}N_5O_6$ : 717,3527; encontrado 740,3423 [forma (M+Na)].

- **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 81)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bi** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 81**. HRMS calculado para  $C_{41}H_{53}N_7O_5$ : 723,4108; encontrado 724,4175 [forma (M+H)].

- **(3R,4R)-4-[4-[[6-ciano-4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 82)**

El **EJEMPLO 74** se disolvió en PDO y se añadieron cianuro de cobre (4,2 eq), cianuro de tetraetilamonio (1,05 eq.),  $Pd_2(dba)_3$  (0,1 eq.), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,4 eq.). La mezcla se calentó y se agitó a 110°C hasta que la reacción finalizó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gradiente de DCM-MeOH para proporcionar el **EJEMPLO 82**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{50}N_6O_6Si$ : 690,3561; encontrado 691,3637 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 83** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{24}H_{29}N_5O_3$ : 435,2271; encontrado 436,2345 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 1** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 84** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{25}H_{31}N_5O_3$ : 449,2427; encontrado 450,2517 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 2** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 85** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_3S$ : 452,1882; encontrado 453,1933 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 3** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 86** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{26}H_{33}N_5O_3$ : 463,2583; encontrado 464,2654 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 4** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 87** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{27}H_{31}N_5O_3$ : 473,2427; encontrado 474,2502 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 5** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 88** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{27}H_{33}N_5O_3$ : 475,2583; encontrado 476,2668 [forma (M+H)].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 89)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2by** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 89** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{27}H_{35}N_5O_3$ : 477,274; encontrado 478,2819 [forma (M+H)].

▪ **7-(2-hidroxietil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 90)**

5 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ce** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 90** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{26}H_{33}N_5O_4$ : 479,2533; encontrado (forma disponible en RMN).

▪ **7-(2-fluoroetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 91)**

10 Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cd** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 91** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{26}H_{32}N_5O_3F$ : 481,2489; encontrado 482,2555 [forma (M+H)].

15 ▪ **7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 92)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 6** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 92** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S$ : 486,1492; encontrado 487,1544 [forma (M+H)].

20 ▪ **7-buta-2,3-dienil-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 93)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 7** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 93** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{33}N_5O_3$ : 487,2583; encontrado 488,2657 [forma (M+H)].

25 ▪ **7-ciclobutil-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 94)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ca** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo

reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 94** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{35}N_5O_3$ : 489,274; encontrado 490,2796 [forma (M+H)].

5     ▪ **7-(ciclopropilmetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 95)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 8** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 95** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{35}N_5O_3$ : 489,274; encontrado 490,2817 [forma (M+H)].

10    ▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-isobutil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 96)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 9** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 96** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{37}N_5O_3$ : 491,2896; encontrado 492,2963 [forma (M+H)].

15    ▪ **7-(2,2-difluoroetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 97)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cc** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 97** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{26}H_{31}N_5O_3F_2$ : 499,2395; encontrado 500,2485 [forma (M+H)].

20    ▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-metil-pirimido[4,5-b]indol-4-ona (EJEMPLO 98)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 10** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 98** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{33}N_5O_3$ : 499,2583; encontrado 500,2677 [forma (M+H)].

25    ▪ **7-(ciclobutilmetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 99)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 11** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 99** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{37}N_5O_3$ : 503,2896; encontrado 504,2957 [forma (M+H)].

5    ■ **7-(2-dimetilaminoetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 100)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 12** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 100** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{38}N_6O_3$ : 506,3005; encontrado 254,1581 [forma (M+2H)<sup>2+</sup>].

10   ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 101)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 13** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 101** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{30}H_{33}N_5O_3$ : 511,2583; encontrado 512,2648 [forma (M+H)].

15   ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 102)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 14** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 102** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{30}H_{33}N_5O_3$ : 511,2583; encontrado 512,2647 [forma (M+H)].

20   ■ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 103)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 16** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 103** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{32}N_6O_3$ : 512,2536; encontrado 513,2623 [forma (M+H)].

25   ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 104)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 15** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 104** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{32}N_6O_3$ : 512,2536; encontrado 257,134 [forma (M+2H)<sup>2+</sup>].

5    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 105)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bu** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 105** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{32}N_6O_3$ : 512,2536; encontrado 513,261 [forma (M+H)].

10    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 106)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bv** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 106** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{32}N_6O_3$ : 512,2536; encontrado 513,2609 [forma (M+H)].

15    ■ **1-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 107)**

20    Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 17** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 107** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{32}N_6O_3$ : 512,2536; encontrado 513,2616 [forma (M+H)].

25    ■ **7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 108)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 18** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 108** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{24}H_{28}BrN_5O_3$ : 513,1376; encontrado 514,1462 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 19** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 109** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{31}N_5O_4$ :  
5 513,2376; encontrado 514,2451 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 20** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 110** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{31}N_7O_3$ :  
10 513,2488; encontrado 257,6326 [forma (M+2H)<sup>2+</sup>].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 21** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 111** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{31}N_7O_3$ :  
15 513,2488; encontrado 514,2576 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 22** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 112** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{29}H_{34}N_6O_3$ :  
20 514,2692; encontrado 515,2757 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 23** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 113** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{33}N_7O_3$ :  
25 515,2645; encontrado 516,2728 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bx** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 114** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{33}N_7O_3$ : 515,2645; encontrado 516,2716 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 25** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 115** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{31}N_5O_3S$ : 517,2148; encontrado 518,2231 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 24** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 116** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{28}H_{31}N_5O_3S$ : 517,2148; encontrado 518,2233 [forma (M+H)].

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

El **EJEMPLO 62** (610 mg, 0,92 mmoles) se disolvió en 12 ml de DCM, después se añadieron TFA (211  $\mu$ l, 2,73 mmoles, 3 eq.) y ácido fórmico (399  $\mu$ l, 10,6 mmoles, 11,5 eq.). La mezcla se agitó a r.t. durante 118 horas, después se añadió carbonato de potasio (2,22g 16,1 mmoles). La disolución se extrajo con DCM (2x70 ml) y la fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó.

Se disolvieron 112 mg (0,2 mmoles) de producto crudo 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona en 2 ml de THF seco, después se añadieron trietil amina (42  $\mu$ l, 0,3 mmoles, 1,5 eq.) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (32  $\mu$ l, 0,22 moles, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a r.t. durante 141 horas, después se añadieron 5 ml de agua. La disolución se extrajo con DCM (2x10 ml) y la fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó.

La 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona obtenida se disolvió en 270 µl de THF seco, y se añadieron fluoruro de tetrabutilamonio (270 µl, 1M en THF, 0,27 mmoles) y tamices moleculares y se agitó a 75°C durante 20 horas, después los tamices moleculares se retiraron por filtración y el residuo se purificó por HPLC preparativo en un método de gradiente de 25mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-acetonitrilo, para proporcionar el **EJEMPLO 117**. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 517,2301; encontrado 518,2361 [forma (M+H)].

10    **▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 118)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 26** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 118** como sal de HCl. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 517,2301; encontrado 518,2386 [forma (M+H)].

15    **▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-tiazol-2-il-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 119)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 27** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 119** como sal de HCl. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 518,21; encontrado 519,2181 [forma (M+H)].

20    **▪ 7-[3-(dimetilamino)propil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 120)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 28** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 120** como sal de HCl. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 520,3162; encontrado 261,1666 [forma (M+2H)<sup>2+</sup>].

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

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 101** y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 121** como sal de HCl. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 525,274; encontrado 526,2802 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 31** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 122** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_3$ : 525,274; encontrado 526,2822 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 30** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 123** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_3$ : 525,274; encontrado 526,2816 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 29** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 124** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_3$ : 525,274; encontrado 526,2825 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 32** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 125** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_3$ : 525,274; encontrado 526,2827 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2br** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 126** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{30}H_{34}N_6O_3$ : 526,2692; encontrado 527,2764 [forma (M+H)].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 127)**

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

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(6-oxo-1H-piridin-2-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 128)**

Usando el Procedimiento General 6 empezando a partir del EJEMPLO 45 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 128. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 528,2485; encontrado 529,2567 [forma (M+H)].

▪ **6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 129)**

Usando el Procedimiento General 6 empezando a partir del EJEMPLO 33 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 129. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 529,2148; encontrado 530,2223 [forma (M+H)].

▪ **7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 130)**

Usando el Procedimiento General 6 empezando a partir del EJEMPLO 34 como reactivo, se obtuvo el EJEMPLO 130. HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 529,2489; encontrado 530,2584 [forma (M+H)].

▪ **7-(3-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 131)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 35** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 131**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{32}FN_5O_3$ : 529,2489; encontrado 530,2571 [forma (M+H)].

5      ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(5-metil-2-tienil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 132)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 37** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 132**. HRMS calculado para  $C_{29}H_{33}N_5O_3S$ : 531,2304; encontrado 532,2361 [forma (M+H)].

10     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metil-4-piperidil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 133)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 38** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 133**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{40}N_6O_3$ : 532,3162; encontrado 267,1658 [forma (M+2H)<sup>2+</sup>].

15     ■ **4-[3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]benzonitrilo (EJEMPLO 134)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 39** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 134**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{32}N_6O_3$ : 536,2536; encontrado 537,2599 [forma (M+H)].

20     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 135)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 40** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 135**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_4$ : 541,2689; encontrado 542,2784 [forma (M+H)].

25     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 136)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 41** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 136**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_4$ : 541,2689; encontrado 542,2777 [forma (M+H)].

5     ▪ **7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 137)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 42** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 137**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_4$ : 541,2689; encontrado 542,2787 [forma (M+H)].

10    ▪ **7-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 138)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bj** y la **Preparación R1c** como reactivos, el producto crudo protegido con Boc resultante se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 6**, para proporcionar el **EJEMPLO 138**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_4$ : 541,2689; encontrado 542,2769 [forma (M+H)].

15    ▪ **6-(hidroximetil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 139)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 43** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 139**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{35}N_5O_4$ : 541,2689; encontrado 542,2763 [forma (M+H)].

20    ▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(6-metoxi-2-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 140)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 45** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 140**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{34}N_6O_4$ : 542,2642; encontrado 543,2698 [forma (M+H)].

25    ▪ **7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 141)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 130** y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 141**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}N_5O_3F$ : 543,2646; encontrado 544,2721 [forma (M+H)].

5    ■ **7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 142)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 47** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 142**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$ : 545,2194; encontrado 546,2248 [forma (M+H)].

10   ■ **7-(4-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 143)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 46** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 143**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$ : 545,2194; encontrado 546,2262 [forma (M+H)].

15   ■ **6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 144)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 48** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 144**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$ : 545,2194; encontrado 546,2277 [forma (M+H)].

20   ■ **7-(5-cloro-2-tienil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 145)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 49** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 145**. HRMS calculado para  $C_{28}H_{30}ClN_5O_3S$ : 551,1758; encontrado 552,1844 [forma (M+H)].

25   ■ **7-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 146)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 50** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 146**. HRMS calculado para  $C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$ : 551,2457; encontrado 552,254 [forma (M+H)].

5      ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-acetil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 147)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 101** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 147**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{35}N_5O_4$ : 553,2689; encontrado 554,2757 [forma (M+H)].

10     ■ **7-(4-dimetilaminofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 148)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 51** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 148**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{38}N_6O_3$ : 554,3005; encontrado 555,3076 [forma (M+H)].

15     ■ **7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 149)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 52** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 149**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{38}N_6O_3$ : 554,3005; encontrado 555,3086 [forma (M+H)].

20     ■ **7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 150)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 53** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 150**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{33}N_5O_5$ : 555,2482; encontrado 556,2556 [forma (M+H)].

25     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 151)**

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

5    ■ **7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 152)**

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

10   ■ **7-(4-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-metil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 153)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 143** y yoduro de metilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 153**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$ : 559,235; encontrado 560,2423 [forma (M+H)].

15   ■ **7-[(4-clorofenil)metil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 154)**

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

20   ■ **7-[(3-clorofenil)metil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 155)**

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

25   ■ **7-[(2-clorofenil)metil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 156)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 54** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 156**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$ : 559,235; encontrado 560,2429 [forma (M+H)].

5      ■ **7-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 157)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 57** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 157**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}FN_5O_4$ : 559,2595; encontrado 560,2638 [forma (M+H)].

10     ■ **7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 158)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 58** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 158**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{33}F_2N_5O_3$ : 561,2551; encontrado 562,2636 [forma (M+H)].

15     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-naftil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 159)**

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

20     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-naftil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 160)**

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

25     ■ **7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 161)**

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

5    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 162)**

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

10    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-isobutil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 163)**

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

15    ■ **7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 164)**

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

20    ■ **1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 165)**

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 66** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 167**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{37}N_5O_5$ : 571,2795; encontrado 572,2881 [forma (M+H)].

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

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 67** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 170**. HRMS calculado para  $C_{25}H_{30}IN_5O_3$ : 575,1393; encontrado 576,1455 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 68** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 171**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$ : 575,2299; encontrado 576,2382 [forma (M+H)].

5      ■ **7-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 172)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 69** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 172**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$ : 575,2299; encontrado 576,2382 [forma (M+H)].

10     ■ **7-(3,5-diclorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 173)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 71** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 173**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{31}N_5O_3Cl_2$ : 579,1804; encontrado 580,1891 [forma (M+H)].

15     ■ **7-(3,4-diclorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 174)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 70** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 174**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{31}Cl_2N_5O_3$ : 579,1804; encontrado 580,187 [forma (M+H)].

20     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 175)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 72** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 175**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{32}N_5O_3F_3$ : 579,2457; encontrado 580,2529 [forma (M+H)].

25     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 176)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 73** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 176**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$ : 579,2457; encontrado 580,2509 [forma (M+H)].

5    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(2-metilpropanoil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 177)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 101** y ácido 2-metilpropanoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 177**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{39}N_5O_4$ : 581,3002; encontrado 582,3072 [forma (M+H)].

10   ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-acetil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 178)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 135** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 178**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{37}N_5O_5$ : 583,2795; encontrado 584,2868 [forma (M+H)].

15   ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-acetil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 179)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 136** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 179**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{37}N_5O_5$ : 583,2795; encontrado 584,2863 [forma (M+H)].

20   ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-acetil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(3-clorofenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 180)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 142** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 180**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$ : 587,2299; encontrado 588,238 [forma (M+H)].

25   ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-acetil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-clorofenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 181)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 143** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 181**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$ : 587,2299; encontrado 588,2366 [forma (M+H)].

5      ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 182)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 76** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 182**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$ : 595,2407; encontrado 596,2494 [forma (M+H)].

10     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 183)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 75** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 183**. HRMS calculado para  $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$ : 595,2407; encontrado 596,2491 [forma (M+H)].

15     ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 184)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 101** y ácido 2,2-dimetilpropanoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 184**. HRMS calculado para  $C_{35}H_{41}N_5O_4$ : 595,3159; encontrado 596,3221 [forma (M+H)].

20     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-morfolinofenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 185)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 77** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 185**. HRMS calculado para  $C_{34}H_{40}N_6O_4$ : 596,3111; encontrado 597,3187 [forma (M+H)].

25     ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 186)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 78** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 186**. HRMS calculado para  $C_{33}H_{39}N_5O_6$ : 601,29; encontrado 602,296 [forma (M+H)].

5    ■ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 187)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir del **EJEMPLO 101** y ácido 3,3-dimetilbutanoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 187**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{43}N_5O_4$ : 609,3315; encontrado 610,3384 [forma (M+H)].

10   ■ **7-(4-benciloxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 188)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 79** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 188**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{39}N_5O_4$ : 617,3002; encontrado 618,3083 [forma (M+H)].

15   ■ **7-(3-benciloxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 189)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 80** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 189**. HRMS calculado para  $C_{37}H_{39}N_5O_4$ : 617,3002; encontrado 618,3051 [forma (M+H)].

20   ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 190)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 81** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 190**. HRMS calculado para  $C_{36}H_{45}N_7O_3$ : 623,3584; encontrado 624,3656 [forma (M+H)].

25   ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 191)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 127** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 191**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{32}N_4O_3S$ : 528,2195; encontrado 529,2265 [forma (M+H)].

5    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-yodo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 192)**

El **EJEMPLO 74** (647 mg, 0,82 mmoles) se disolvió en 13 ml de DCM, después se añadieron TFA (188 µl, 2,46 mmoles, 3 eq.) y ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmoles, 11,5 eq.). La mezcla se agitó a r.t. durante 214 horas, después se añadió carbonato de potasio (1,99 g 14,3 mmoles). La disolución se extrajo con DCM (2x70 ml) y la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) se secó y se evaporó para proporcionar el **EJEMPLO 192**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{42}IN_5O_4Si$ : 691,2051; encontrado 692,2155 [forma (M+H)].

10    ■ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxopirido[3,2-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 193)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 193**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{37}N_5O_5$ : 547,2795; encontrado 548,2870 [forma (M+H)].

15    ■ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 194)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 193** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 194** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{25}H_{29}N_5O_3$ : 447,227; encontrado 448,2365 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

20    ■ **(3R,4R)-4-[4-[(6-cloro-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-3-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 195)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 195**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{36}ClN_5O_5$ : 581,2405; encontrado 604,2239 [forma (M+Na)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 195** como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 196** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{25}H_{28}ClN_5O_3$ :  
5 481,1881; encontrado 482,1949 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

▪ **(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(6-metoxi-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 197)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 6-metoxi-3*H*-pirido[3,2-*d*] pirimidin-4-ona y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 197**. HRMS  
10 calculado para  $C_{31}H_{39}N_5O_6$ : 577,29; encontrado 578,2976 [forma (M+H)].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir del **EJEMPLO 197** como reactivo,  
15 se obtuvo el **EJEMPLO 198** como sal de HCl. HRMS calculado para  $C_{26}H_{31}N_5O_4$ : 477,2376; encontrado 478,2458 [forma (M+H)<sup>+</sup>].

## ESTUDIO FARMACOLÓGICO

### **EJEMPLO A: Evaluación de la inhibición de USP7 por las lecturas de la Intensidad de Fluorescencia (FLINT)**

La actividad de USP7 se midió usando Ubiquitina marcada en C-terminal con Rodamina-110 como un sustrato (*Viva Biosciences*). La incubación con USP7 resulta en la liberación de Rodamina-110 dando lugar a un incremento en la fluorescencia que puede usarse en la medida continua de actividad de USP7.

Las reacciones de USP7 se realizaron en un volumen de 50 µL, en placas de unión baja sólidas negras de 384 pocillos (Corning #3575). El tampón de reacción consistió en 100 mM Bicina pH 8,0, 0,01% TritónX100, 1 mM TCEP, y 10% DMSO.

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

La inhibición de dosis crecientes de compuesto se expresó como un porcentaje de reducción en la velocidad cinética comparado con las velocidades cinéticas establecidas entre los controles de ‘DMSO solo’ e ‘inhibición total’ (sin USP7). Se determinaron las concentraciones inhibidoras que proporcionaron un 50% de reducción en la velocidad cinética (CI<sub>50</sub>), a partir de curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos, en XL-Fit usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo de Respuesta a la Dosis 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 en la presente memoria.

### **EJEMPLO B: Citotoxicidad *in vitro***

Los estudios de citotoxicidad se llevaron a cabo en la línea celular tumoral de mieloma múltiple MM1S.

5 Las células se distribuyen en microplacas y se exponen a los compuestos de ensayo durante 96 horas. La viabilidad celular se cuantifica entonces por un ensayo colorimétrico, el Ensayo de Tetrazolio en Microcultivo (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en  $CI_{50}$  (la concentración de compuesto que inhibe la viabilidad celular un 50%) y se presentan en la Tabla 1 siguiente.

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

10 **Tabla 1:  $CI_{50}$  de inhibición de USP7 y de citotoxicidad para células MM1S**

| <b>EJEMPLO</b> | <b><math>CI_{50}</math> (M) USP7 FLINT</b> | <b><math>CI_{50}</math> (M) MTT MM1S</b> | <b>EJEMPLO</b> | <b><math>CI_{50}</math> (M) USP7 FLINT</b> | <b><math>CI_{50}</math> (M) MTT MM1S</b> |
|----------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>2</b>       | 1,28E-07                                   | ND                                       | <b>147</b>     | 4,06E-07                                   | ND                                       |
| <b>15</b>      | 2,74E-07                                   | ND                                       | <b>151</b>     | 5,24E-08                                   | ND                                       |
| <b>40</b>      | 4,99E-08                                   | 3,15E-08                                 | <b>152</b>     | 6,48E-08                                   | ND                                       |
| <b>44</b>      | 6,15E-08                                   | ND                                       | <b>153</b>     | 4,86E-08                                   | 7,47E-08                                 |
| <b>57</b>      | 7,02E-08                                   | ND                                       | <b>157</b>     | 3,93E-08                                   | ND                                       |
| <b>64</b>      | 6,87E-08                                   | ND                                       | <b>163</b>     | 1,08E-07                                   | ND                                       |
| <b>101</b>     | 3,16E-08                                   | 2,72E-07                                 | <b>165</b>     | 1,96E-08                                   | 3,00E-07                                 |
| <b>103</b>     | 5,29E-08                                   | ND                                       | <b>166</b>     | 1,02E-07                                   | ND                                       |
| <b>104</b>     | 3,94E-07                                   | ND                                       | <b>169</b>     | 8,60E-07                                   | ND                                       |
| <b>117</b>     | 1,20E-06                                   | ND                                       | <b>177</b>     | 1,03E-07                                   | ND                                       |
| <b>121</b>     | 1,40E-07                                   | ND                                       | <b>178</b>     | 9,61E-08                                   | ND                                       |
| <b>130</b>     | 3,77E-08                                   | ND                                       | <b>179</b>     | 8,84E-08                                   | ND                                       |
| <b>135</b>     | 2,87E-08                                   | 1,35E-07                                 | <b>180</b>     | 8,90E-08                                   | ND                                       |
| <b>136</b>     | 4,86E-08                                   | ND                                       | <b>181</b>     | 7,42E-08                                   | ND                                       |
| <b>141</b>     | 7,48E-08                                   | ND                                       | <b>184</b>     | 8,30E-08                                   | ND                                       |
| <b>142</b>     | 5,67E-08                                   | ND                                       | <b>187</b>     | 8,85E-08                                   | ND                                       |
| <b>143</b>     | 4,12E-08                                   | ND                                       |                |                                            |                                          |

ND: no determinado

**EJEMPLO C: Actividad anti-tumoral *in vivo***

La actividad anti-tumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple y/o de leucemia linfoblástica aguda.

Se injertan células tumorales humanas subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos.

- 5 Cuando el volumen tumoral (TV) alcanza aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se tratan *per os* con los distintos compuestos una vez al día durante 5 días con tratamiento/2 días de descanso durante 3 semanas. La masa tumoral se mide dos veces semanalmente desde el inicio del tratamiento.

- 10 Los compuestos de la invención presentan actividades anti-tumorales representadas por la TGI (inhibición del crecimiento tumoral) al final del periodo de tratamiento. La TGI se define como sigue:

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

con:

- 15 DTV (volumen tumoral delta) a Dx = (TV a Dx) – (TV en la aleatorización para cada animal).

**EJEMPLO D: Composición farmacéutica: Comprimidos**

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

