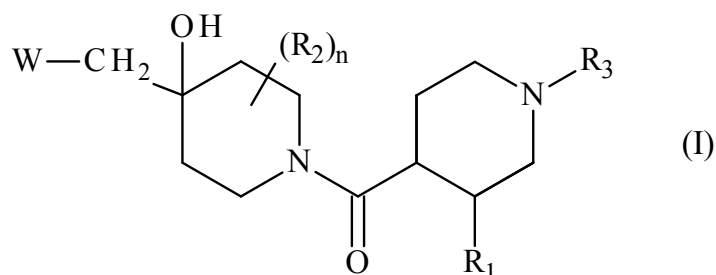


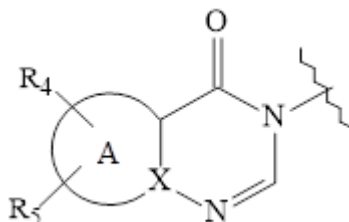
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5
- ◆ R₁ representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
 - ◆ R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ◆ R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -C(O)-R₈ , un grupo -C(O)-OR₈,
- 10
- ◆ n es un número entero igual a 0, 1 ó 2,



- ◆ W representa el grupo , en el que:

- 15
- A representa un anillo heteroarilo,
 - X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
 - R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo -Y₁-NR₆R₇, un grupo -Y₁-OR₆, un grupo haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y₁-Cy₁, un grupo -Cy₁-R₇, un grupo -Cy₁-OR₇, o un grupo
- 20
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo ciano, o un grupo

-hidroxialquilo(C₁-C₆),

▪ R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo -Y₂-Si[alquilo(C₁-C₄)]₃,

▪ R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo -Y₂-Cy₂,

▪ Y₁ e Y₂ independientemente uno de otro representan un enlace o un grupo alquileo(C₁-C₄) lineal o ramificado,

♦ R₈ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

♦ Cy₁ y Cy₂ independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo,

entendiéndose que:

- “arilo” significa un grupo fenilo, naftilo, o indanilo,

- “heteroarilo” significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico 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,

- “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,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -Y₁-OR', -Y₁-NR'R'', -Y₁-S(O)_m-R', oxo (o N-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -Y₁-NR'-C(O)-R'', -Y₁-NR'-C(O)-OR'', halógeno, ciclopropilo, y piridinilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

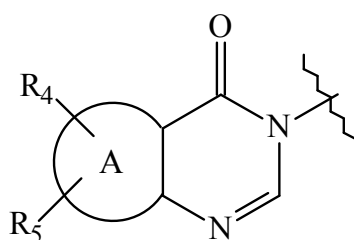
entendiéndose que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de

hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropiraniilo,
 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 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(C₁-C₆) lineal o ramificado,

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

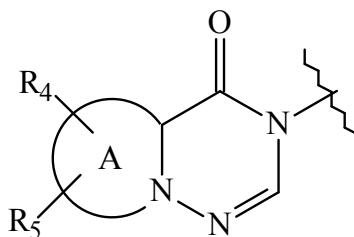
sus enantiómeros, diastereoisómeros, y sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que W representa el grupo



en el que R₄, R₅ y A son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que W representa el grupo



en el que R₄, R₅ y A son como se han definido en la reivindicación 1.

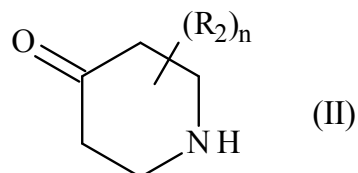
4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_1 representa un grupo fenilo.
5. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno.
- 5 6. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 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 $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.
- 10 7. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C_2-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(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo $-\text{Y}_1-\text{Cy}_1$, un grupo $-\text{Cy}_1-\text{R}_7$, o un grupo $-\text{Cy}_1-\text{OR}_7$.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de yodo, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo $-\text{CH}_2-\text{OH}$.
- 15 9. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.
10. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo $-\text{CH}_2-\text{Cy}_2$.
- 20 11. Compuestos según la reivindicación 1, que son:
 - (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;
- 5 - (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;
- 10 - (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-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 15 - 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;
- 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;
- 20 - 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;
- 25 - 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;
- 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;
- 30 - 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5 - 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 10 - 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 15 - 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;
- (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;
- 20 - 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-metilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 25 - 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;
- 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;
- 30 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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

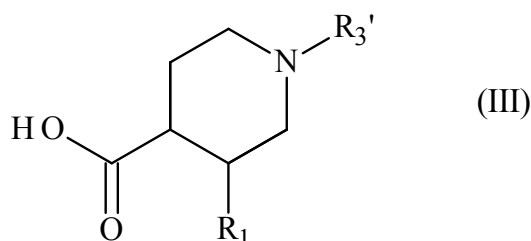
12. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



5

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

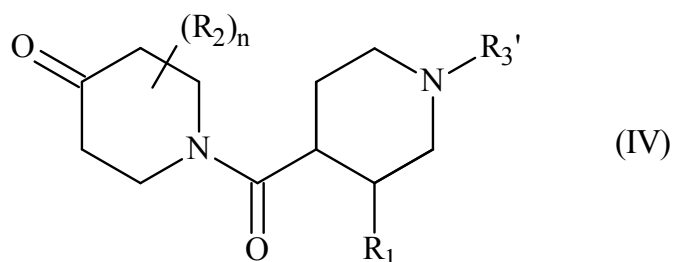
que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



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),

10

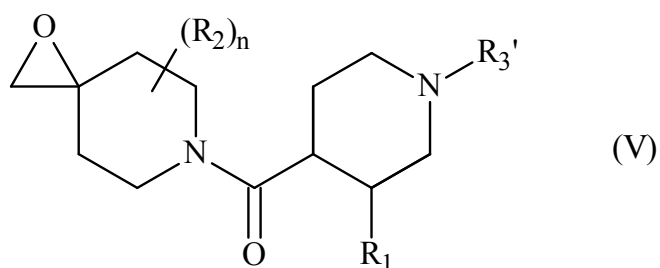
para rendir el compuesto de fórmula (IV):



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

15

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



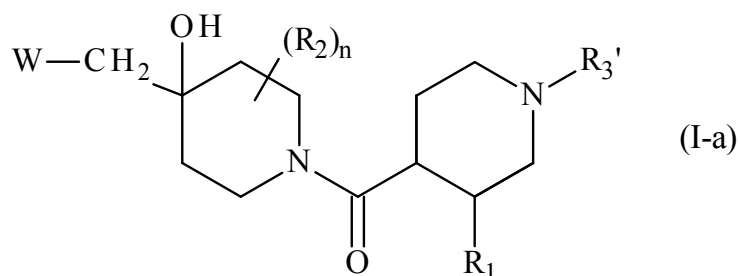
en el que R_1 , R_2 , R_3' y n son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

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



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

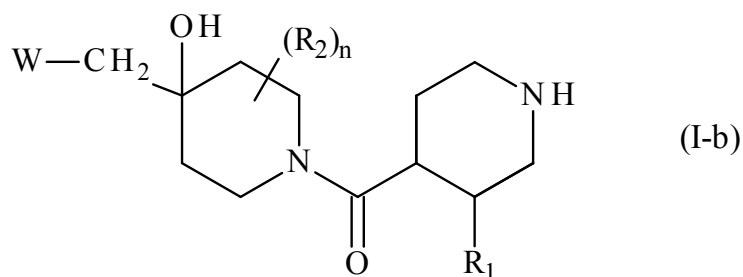
para rendir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



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' ,

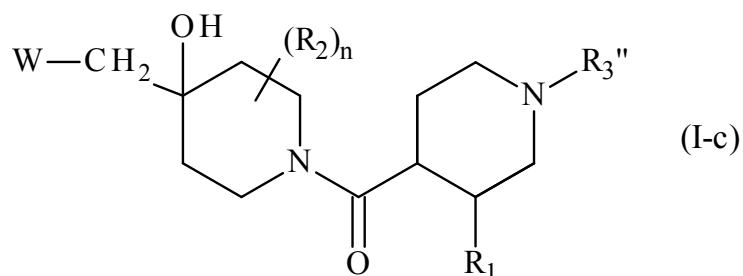
15 para rendir el compuesto de fórmula (I-b), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



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

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

10 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,

15 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, 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.

- 5 **13.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 14.** Composición farmacéutica según la reivindicación 13 para uso como agentes pro-apoptóticos y/o anti-proliferativos.
- 10 **15.** Composición farmacéutica según la reivindicación 14 para uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades auto-inmunes y del sistema inmune.
- 15 **16.** Composición farmacéutica según la reivindicación 15 para uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfóide 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.
- 17.** Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 13 en la fabricación de medicamentos para uso como agentes pro-apoptóticos y/o anti-proliferativos.
- 20 **18.** Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 13 en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades auto-inmunes y del sistema inmune.
- 25 **19.** Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 13 en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemia linfóide 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.

- 5 **20.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, para uso en 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.
- 10
- 15 **21.** Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de medicamentos para uso en 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.
- 20 **22.** Combinación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con agentes anti-cancerosos seleccionados de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores de 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.
- 25 **23.** Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 22 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 24.** Combinación según la reivindicación 22 para uso en el tratamiento de cánceres.

- 25.** Uso de una combinación según la reivindicación 22 en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de cánceres.
- 26.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.

