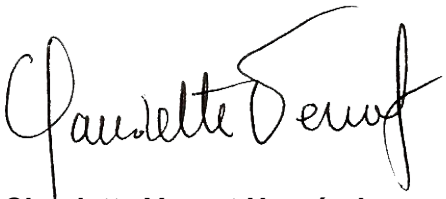
Bogotá D.C., 2 de enero de 2019

Doctor
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

Expediente	NC2018/0013141
Patente	NUEVOS DERIVADOS PIPERIDINILO SUSTITUIDOS CON HETERO(ARILO), UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN
Solicitante	LES LABORATOIRES SERVIER
Asunto	**APORTE DE LA TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL**

CLAUDETTE VERNOT HERNÁNDEZ, mayor de edad, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.722.517 expedida en Bogotá, portadora de la tarjeta profesional No. 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderada de LES LABORATORIES SERVIER, conforme al poder que obra en el expediente, por medio del presente escrito y encontrándome dentro del término concedido, me dirijo a usted para dar respuesta al requerimiento del asunto, no sin antes mencionar que los documentos aportados con la solicitud de la patente de la referencia se encontraban en idioma español.

Atentamente,



Claudette Vernot Hernández
C.C. No. 51.722.517 de Bogotá.
T.P. No. 57.111 del C.S de la J.

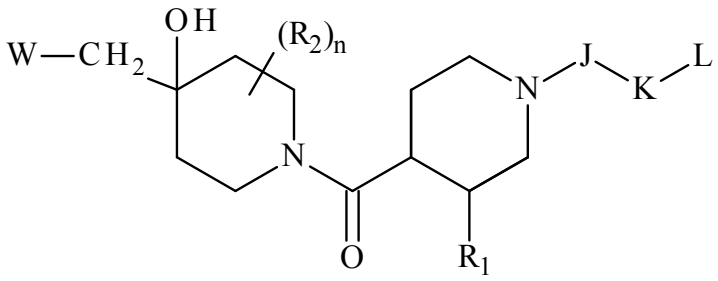
RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS PIPERIDINILO SUSTITUIDOS CON HETERO(ARILO),

UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN

Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I):



(I)

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

Medicamentos.

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

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

La ubiquitinación es un proceso que controla funciones celulares esenciales tales como 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 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 desrregulación de las DUB se ha asociado con varias enfermedades tales como enfermedades neurodegenerativas e infecciosas (Edelman et al., *Expert Rev. Mol. Med.* 2011, 13, 1-17) y 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.

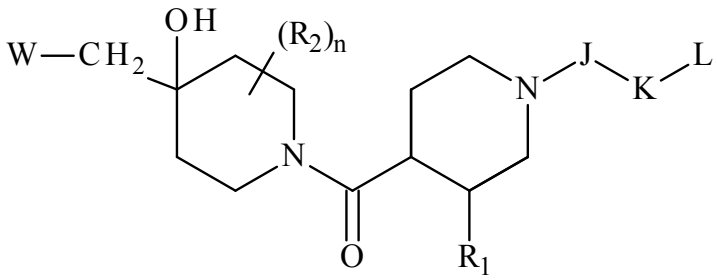
La Proteasa Específica de Ubiquitina 7 (USP7), también conocida como Proteasa Específica de Ubiquitina Asociada con el virus del Herpes (HAUSP), pertenece a la familia desubiquitinante. Se ha reportado que USP7 estabiliza numerosos oncogenes implicados en la supervivencia y proliferaciones a través de la regulación de la progresión del ciclo celular, apoptosis, reparación de ADN, replicación del ADN y factores epigenéticos (Nicholson et al., *Cell Biochem. Biophys.* 2011, 60, 61-68). Además, se ha mostrado que 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, 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.

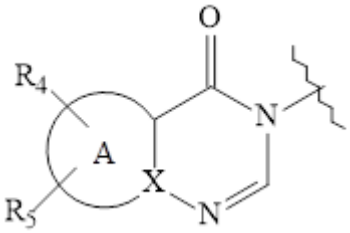
Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen propiedades pro-apoptóticas y/o anti-proliferativas lo que hace posible usarlos en patologías que implican un defecto en la apoptosis, tal como, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer y de enfermedades inmunes y auto-inmunes.

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



(I)

en la que:

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

, en el que:
  - A representa un anillo heteroarilo,
  - X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
  - R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C_2-C_6) lineal o

ramificado, un grupo $-Y_1-NR_6R_7$, un grupo $-Y_1-OR_6$, un grupo haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo $-Y_1-Cy_3$, un grupo $-Cy_3-R_7$, un grupo $-Cy_3-OR_7$, o un grupo $-Y_1-NR_6-C(O)-R_7$,

- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo $-Y_2-Cy_4$,
- Y_1 e Y_2 independientemente uno de otro representan un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_4) lineal o ramificado,

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

♦ Cy_2, Cy_3 y Cy_4 independientemente 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 mono 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 mono o bicíclico fusionado que contiene de 3 a 7 miembros en el anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo no aromático mono 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(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, $-Y_1-OR'$, $-Y_1-NR'R''$, $-Y_1-S(O)_m-R'$, oxo (o *N*-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', $-Y_1-NR'-C(O)-R''$, $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$, halógeno, ciclopropilo, y piridinilo que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

entendiéndose que R’ y R’’ independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo
alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropiranilo,

o los sustituyentes 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 segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

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

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 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.

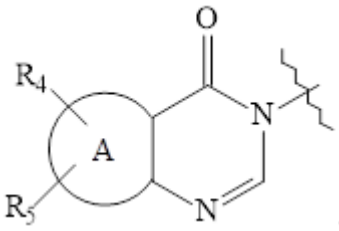
Entre los grupos heteroarilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo (también conocido como piridilo), pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinonilo, indolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, dihidrociclopentatienilo, benzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, benzofuranilo, imidazopiridinilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrotienodioxinilo, quinazolinonilo, pirrolopiridazinilo, dihidropirrolizinilo, tetrahidroindolizinilo, etc.

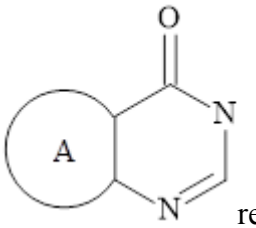
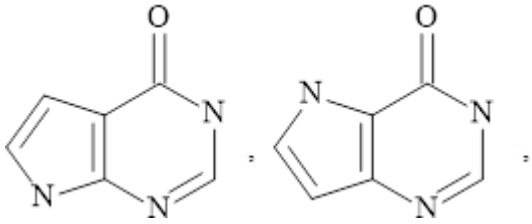
Entre los grupos cicloalquilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

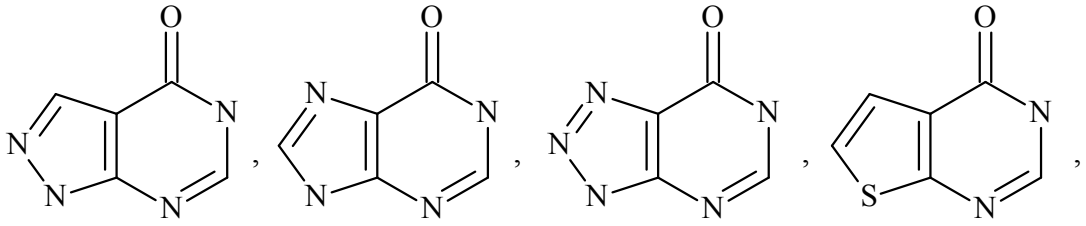
Entre los grupos heterocicloalquilo pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, etc.

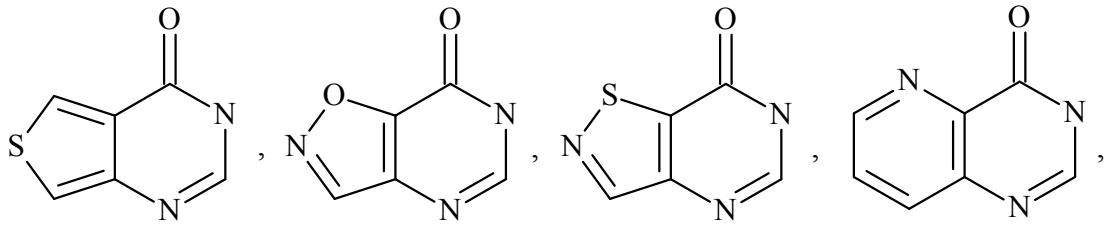
En otra realización de la invención, W ventajosamente representa el grupo

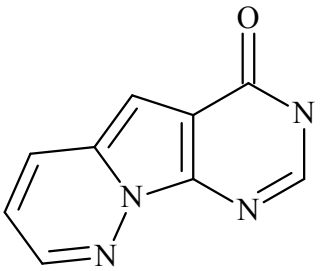
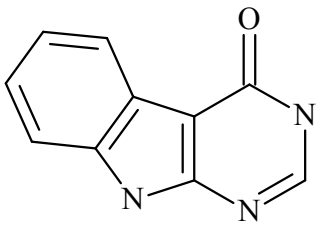
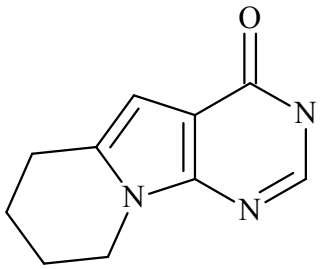
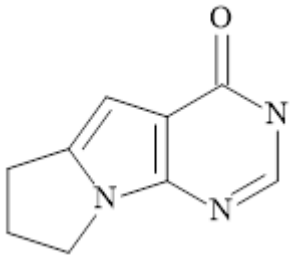


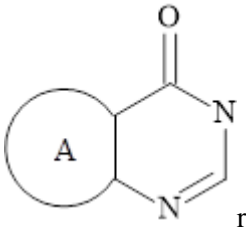
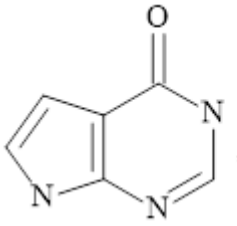
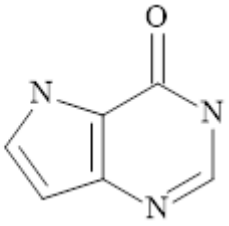
en el que R_4, R_5 y A son como se han definido para la fórmula (I).

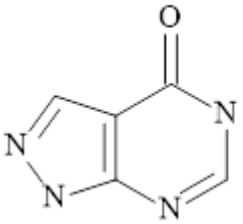
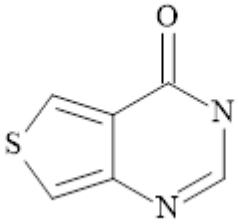
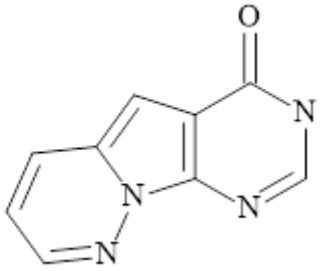
Más especialmente,  representa 

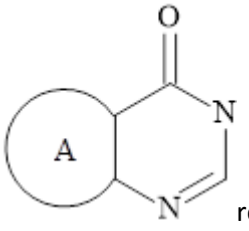
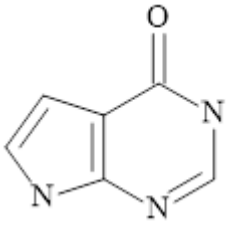


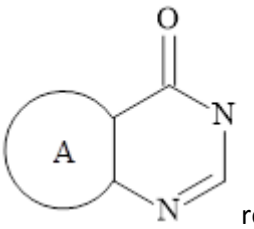
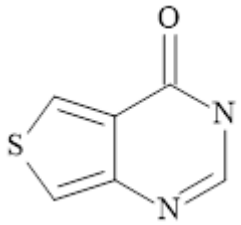


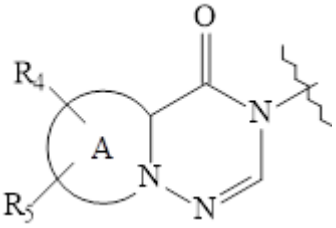



o  .

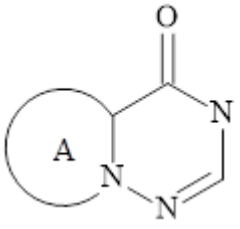
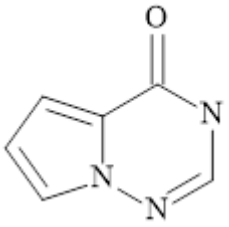
Más particularmente,  representa  ,  ,

 ,  o  .

Ventajosamente,  representa  .

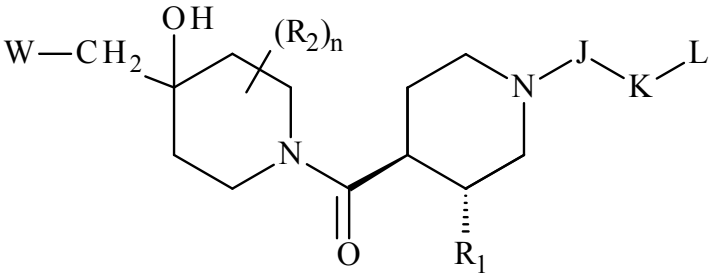
Preferiblemente,  representa  .

En otra realización de la invención, W ventajosamente representa el grupo  en el que R_4, R_5 y A son como se han definido para la fórmula (I).

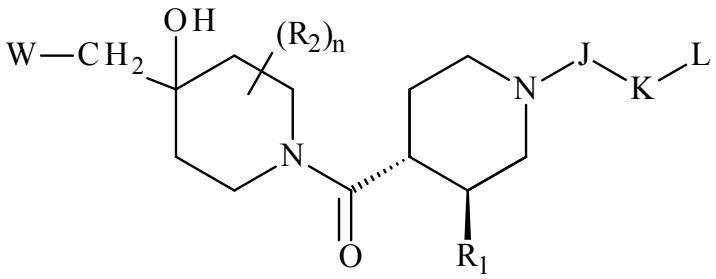
Más especialmente,  representa  .

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

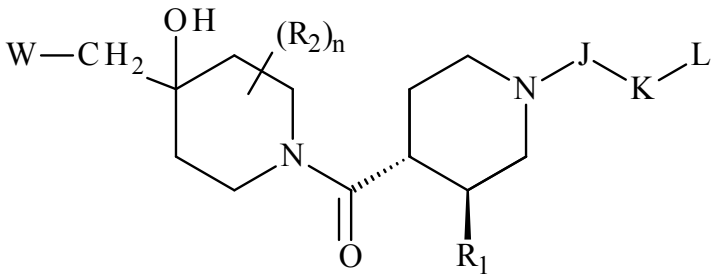
Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) presentan una configuración *trans* como sigue:



o



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



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

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

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

K preferiblemente representa un enlace o un grupo $-Cy_1-$ seleccionado de un grupo fenilo, un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo dihidrotienodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, o un grupo pirrolidinilo. Más preferiblemente, K preferiblemente representa un enlace o un grupo $-Cy_1-$ seleccionado de un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo piridinilo.

Ventajosamente, L representa un grupo $-Cy_2$. Más preferiblemente, Cy_2 representa un grupo fenilo, un grupo indanilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo

isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridinonilo, un grupo indolilo, un grupo dihidroindolilo, un grupo dihidroisoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo dihidrociclopentatienilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo imidazopiridinilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo quinolinilo, un grupo tetrahidroquinolinilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo dihidroquinoxalinilo, un grupo quinazolinonilo, o un grupo pirrolidinilo. Incluso más preferiblemente, Cy_2 representa un grupo fenilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo imidazopiridinilo.

Preferiblemente, Cy_2 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo que están sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', *N*-óxido, ciano, -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', halógeno, en los que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo tetrahidropiranilo, o los sustituyentes 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 pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

En alguna realización preferida de la invención, K representa un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo piridinilo y L representa un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo imidazopiridinilo, pudiendo estar sustituido cada uno de dicho grupo heteroarilo con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', *N*-óxido, ciano, -C(O)-NR'R'', halógeno, en los que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo tetrahidropiranilo, o los sustituyentes 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 pueden contener además del nitrógeno un segundo

heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno. Más preferiblemente, K representa un grupo tiazolilo y L representa un grupo piridinilo.

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

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

En los compuestos preferidos de la invención, R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo -Y_1-Cy_3. Preferiblemente, R_4 representa un átomo de bromo, un grupo metilo, o un grupo -Cy_3.
Ventajosamente, Cy_3 representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridinonilo, un grupo indolilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un

grupo piperidinilo.

Cy_3 representa preferiblemente un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', ciano, halógeno, en los que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno.

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

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

R_7 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo -CH_2-Cy_4.

Preferiblemente, Cy_4 representa un grupo fenilo o un grupo dihidroindolilo.

Los compuestos preferidos de la invención son:

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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

- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 4-{3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*] pirimidin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*] pirimidin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-3-carboxamida;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]
  pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6'-metil-3,3'-bipiridin-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]
  pirimidin-4-ona;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo;

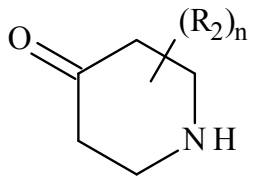
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpip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

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

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

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona.

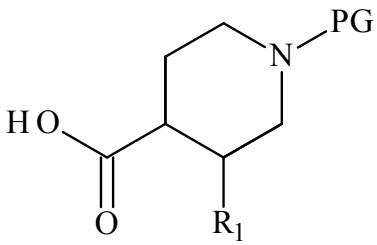
La invención también se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

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

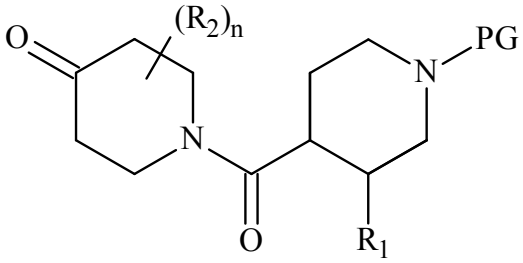
que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en el que R_1 es como se ha definido para la fórmula (I), y PG representa un grupo protector de la función amina,

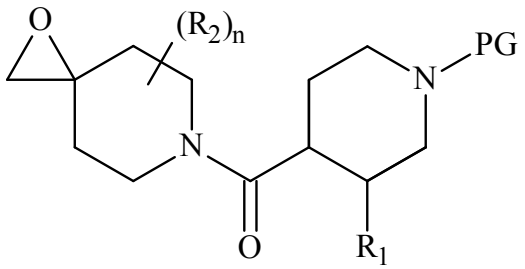
para rendir el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

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

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



(V)

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

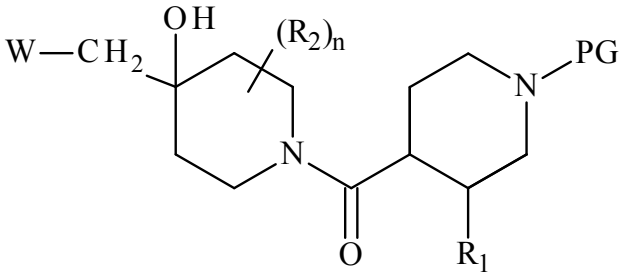
compuesto de fórmula (V) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (VI):



(VI)

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

para rendir el compuesto de fórmula (VII):

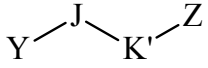


(VII)

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

compuesto de fórmula (VII) que, después de una reacción que elimina el grupo protector PG, se somete adicionalmente a:

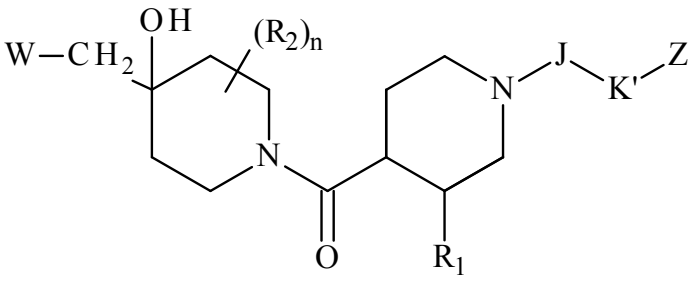
- **<u>bien</u>** acoplamiento con compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

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

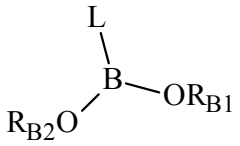
para rendir el compuesto de fórmula (IX):



(IX)

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

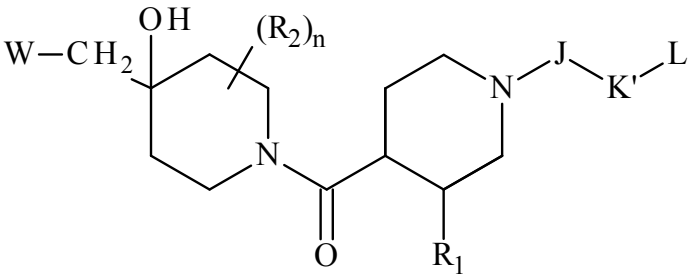
compuesto de fórmula (IX) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (X):



(X)

en el que L es como se ha definido para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} están unidos entre sí por un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,

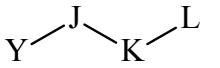
para rendir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



(I-a)

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

- **o** acoplamiento con el compuesto de fórmula (XI):

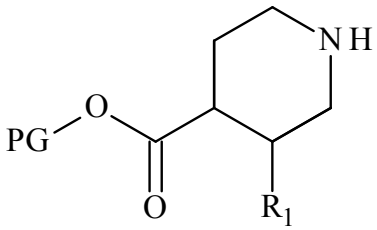

(XI)

en el que J, K y L son como se han definido en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno,

para rendir el compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) o compuesto de fórmula (I-a), que es un caso particular de compuesto de fórmula (I), que puede purificarse entonces según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros 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.

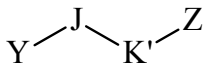
En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse usando un proceso alternativo, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (XII):


(XII)

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

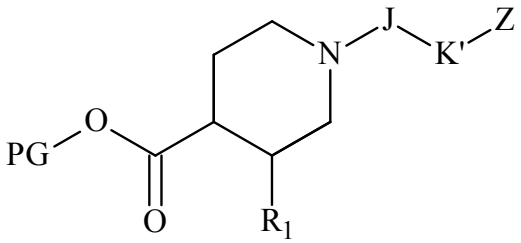
que se somete a:

- **<u>bien</u>** acoplamiento con compuesto de fórmula (VIII):


(VIII)

en el que J es como se ha definido en la fórmula (I), K' representa un grupo -Cy_1-, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno,

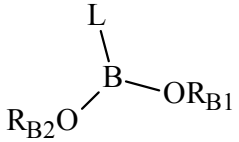
para rendir el compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

en el que R_1, J, K', Z y PG son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

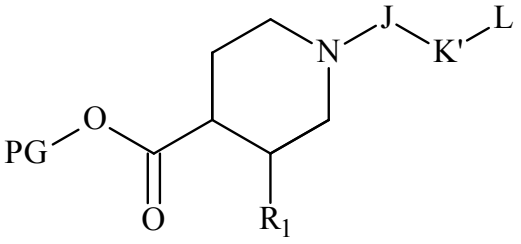
compuesto de fórmula (XIII) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (X):



(X)

en el que L es como se ha definido para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} están unidos entre sí por un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,

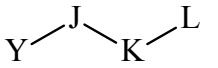
para rendir el compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

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

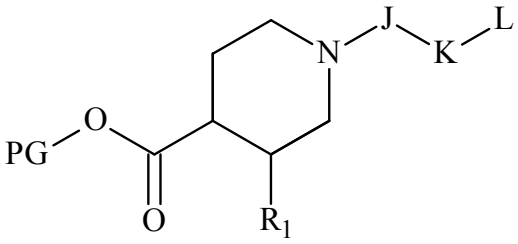
- **o** acoplamiento con el compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en el que J, K y L son como se han definido en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno,

para rendir el compuesto de fórmula (XV),

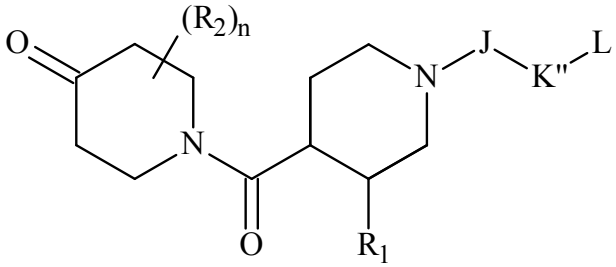


(XV)

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

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

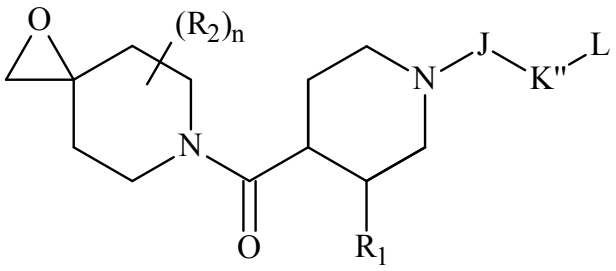
para rendir el compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

en el que R_1, R_2, J, L y n son como se han definido anteriormente en la presente memoria, y K'' es bien K' o K como se ha definido anteriormente en la presente memoria,

compuesto de fórmula (XVI) que se convierte adicionalmente en un compuesto epóxido de fórmula (XVII):



(XVII)

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

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



(VI)

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

para rendir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros 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.

Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), (VIII), (X), (XI) y (XII) 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 para reactivar el proceso apoptótico en células cancerosas tiene un interés terapéutico importante en el tratamiento de cánceres y de enfermedades inmunes y auto-inmunes.

Entre los tratamientos de cáncer considerados aquí 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 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.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, per- o trans-cutánea, 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.

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,
- *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 de 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 administrarse además 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.

La cromatografía flash se realizó en ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados (Redi*Sep*®*R*$_f$ 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®.

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^{-1} con detección UV con matriz de diodos (210 – 400 nm) usando disolución acuosa 5 mM de NH_4HCO_3 y MeCN como eluyentes a no ser que se especifique otra cosa.

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 cuadrupolo, 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 suministraron como una disolución 1 mM en MeCN, o en THF/H_2O (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^{-1} 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 µm, 50 mm × 4,6 mm d.i. a 40°C, a una velocidad de flujo de 1 mL min^{-1} 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 ^{1}H-RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d_6 o $CDCl_3$ como disolvente. Los datos de ^{1}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_6 y 7,26 ppm para $CDCl_3$) 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 × 0,25 mm con recubrimiento de 0,25 µm HP-5MS y helio como gas vehicular. Fuente de iones: EI^+, 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
Ar	argón
AtaPhos*$PdCl_2$	bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II)
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
cc.	concentrado
DCM	diclorometano
DEE	dietil éter
DIPO	óxido de diisopropilo

disp.	dispersión
DMEDA	*N*,*N*'-dimetiletilendiamina
DMF	dimetilformamida
EDC.HCl	hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
EEO	etanoato de etilo
eq.	equivalente
LC	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	ácido meta-cloro-perbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MSM	metilsulfinilmetano
MTBE	*terc*-butil metiléter
NMP	N-metilpirrolidona
PDO	p-dioxano
r.t.	temperatura ambiente
sat.	saturado
SEM	trimetilsililetoximetilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMP.MgCl.LiCl	complejo 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-cloruro de magnesio-cloruro de litio (1:1)

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). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron.

Etapa 2:

Una parte del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (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. 1 N de HCl y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Procedimiento General 2

Etapa 1:

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

Procesamiento 1:

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

Procesamiento 2:

La mezcla se filtró y el filtrado resultante se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5

mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Etapa 2:

El compuesto resultante obtenido en la Etapa 1 anterior (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. 1 N de HCl, el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Procedimiento General 3

Etapa 1:

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

Procesamiento 1:

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

Procesamiento 2:

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

Etapa 2:

La 4-metoxi-7-heteroaril/aril-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina correspondiente obtenida en la Etapa 1 anterior (61,3 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:

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.) se agitaron 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_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Etapa 2:

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

Procedimiento General 5

Etapa 1:

El derivado pirimidina-4-ona (1 mmol), compuesto epóxido **Preparación R1f** (1 mmol) y K_2CO_3 (276,4 mg, 2 mmoles, 2 eq.) se agitaron en DMF (5 ml) a 75°C durante 2-8 horas.

Procesamiento 1:

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

Procesamiento 2:

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

Etapa 2:

Una parte del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (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:

La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0-5°C con un baño de hielo y el precipitado blanco se retiró por filtración y 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:

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

Procedimiento General 6

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

Procesamiento 1:

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

Procesamiento 2:

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

Procedimiento General 7

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

Procesamiento 1:

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_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Procesamiento 2:

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

Procedimiento General 8

El compuesto obtenido en el **Procedimiento General 5** (1 mmol, 1 eq.), cloruro de sulfonilo correspondiente (2 mmoles, 2 eq.) y K_2CO_3 (553 mg, 4 mmoles, 4 eq.) se agitaron en DMF (10 ml) a r.t. durante 4-28 horas. La

mezcla se evaporó a Celite y se purificó por cromatografía flash (eluyente: DCM-MeOH).

Procedimiento General 9

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

Procedimiento General 10

A la disolución agitada del compuesto que contiene O-bencilo u O-metilo correspondiente (0,17 mmoles) en DCM (5 ml), se añadió tribromuro de boro (0,3 ml, 440 mg, 1,7 mmoles, 10 eq.) gota a gota a r.t. Después de 3 horas de agitación, la mezcla de reacción se paró con EtOH y se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Procedimiento General 11

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

Procedimiento General 12

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

Procedimiento General 13

A una mezcla agitada de compuesto amino/amida (0,105 mmoles), K_2CO_3 (22 mg, 0,158 mmoles, 1,5 eq.) en DMF (1 ml), se añadió yodometano (10 µl) a r.t. Después de

18 horas de agitación, la mezcla de reacción se filtró y se inyectó en LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Procedimiento General 14

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

Procedimiento General 15

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

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

La **Preparación R1a** (100 g, 0,651 moles, 1 eq.), NaOH (31,26 g, 0,781 moles, 1,2 eq.) y MeOH (400 ml) se agitaron 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 $C_7H_7N_3O$: 149,0589; encontrado 150,0667 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d_6): 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).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d_6) δ ppm 162,6, 152,9, 150,8, 124,6, 104,8, 98,3, 53,7.

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

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

Se disolvieron 2-bromotiazol-5-metanol (20 g, 0,103 mol, 1 eq.), ácido 2-metilpiridina-5-borónico (18,3 g, 0,134 moles, 1,3 eq.), ATAphos*$PdCl_2$ (3,65 g, 5,152 mmoles, 0,05 eq.), Cs_2CO_3 (67,14 g, 0,206 moles, 2 eq.) en THF (800 ml) y agua (800 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta r.t. y se diluyó con EEO (300 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EEO (3x100 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y, después de filtrar, se evaporó. El residuo se cristalizó de EEO / DIPO, se filtró y se secó en vacío para proporcionar un sólido marrón. HRMS calculado para $C_{10}H_{10}N_2OS$: 206,0514; encontrado 207,0591 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ = 2,52 (s, 3 H), 4,72 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 5,67 (t, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,14 (dd, J = 16,0, 4,8 Hz, 1 H), 8,96 (d, J = 4,5 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación R1c

Se disolvió [2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metanol (18,23 g, 88,38 mmoles, 1 eq.) en DMF abs. (1,37 ml, 1,29 g, 17,68 mmoles, 0,2 eq.) y DCM seco (400 ml). Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (8,36 ml, 13,67 g, 114,9 mmoles, 1,3 eq.) en la mezcla en disolución de DCM (50 ml) (~15 min) a r.t. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta r.t. Se añadió gota a gota agua (50 ml) lentamente a la mezcla, después se neutralizó con disolución sat. de $NaHCO_3$ (250 ml, pH 7-8). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. La disolución se diluyó con EEO (300 ml) y se filtró a través de lecho de sílice (~20 g). La mezcla se evaporó para proporcionar la **Preparación R1c** como un sólido amarillo. HRMS calculado para $C_{10}H_9ClN_2S$: 224,0175; encontrado 225,0247 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ = 2,53 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,41 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,17 (dd, J = 16,0, 5,0 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 5,0 Hz, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 24,5, 38,4, 124,1, 134,4, 144,4, 146,7.

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

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

Se disolvieron 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (26,9 g, 107,6 mmoles, 1 eq.), ácido 2-metilpiridina-5-borónico (19,2 g, 139,8 mmoles, 1,3 eq.), ATAphos*$PdCl_2$ (3,05 g, 4,3 mmoles, 0,04 eq.), Na_2CO_3 (34,2 g, 322,65 mmoles, 3 eq.) en THF (250 ml) y agua (250 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se

agitó a 80°C durante 2 horas. Después de que la reacción finalizara, la mezcla se enfrió hasta r.t. y se diluyó con EEO (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EEO (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y, después de filtrar, se evaporó. El producto bruto se disolvió en DCM/EEO/heptano (1:1:1 v/v, 600 ml) y se filtró a través de sílice (~30 g) y se lavó con DCM/EEO/heptano (1:1:1 v/v, 100 ml). La mezcla se evaporó. El residuo se recristalizó de DIPO (100 ml) y se secó en vacío para proporcionar un sólido beige. HRMS calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_2S$: 262,0776; encontrado 263,0852 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ = 1,31 (t, J = 17,5 Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 4,30 (q, J = 17,8 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 20,3 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 20,4, 6,1 Hz, 1 H), 9,04 (d, J=5,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación R1d

Se disolvió 4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxilato de etilo (21,07 g, 80,33 mmoles, 1 eq.) en EtOH (40 ml). Se disolvió NaOH (4,82 g, 120,49 mmoles, 1,5 eq.) en agua (80 ml). La NaOH ac. se añadió a la mezcla orgánica y se agitó a 80°C durante 45 minutos. Después de que la reacción terminara, la mezcla se enfrió hasta r.t. Después de 1 semana, el precipitado negro se sedimentó. La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice/Celite. La mezcla se acidificó con disolución cc. de HCl (hasta pH~1), y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó en vacío para proporcionar la **Preparación R1d** como un sólido blanquecino. HRMS calculado para $C_{11}H_{10}N_2O_2S$: 234,0463; encontrado 235,0533 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ = 2,52 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 7,36 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 16,2, 4,8 Hz, 1 H), 8,95 (d, J = 4,8 Hz, 1 H).

<u>Preparación R1e:</u> 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió yoduro de trimetil-sulfoxonio (20,0 g, 150 mmoles) en MSM abs. (75 ml) después se añadió dispersión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 6 g, 150 mmoles) secuencialmente y se agitó durante 20 minutos a r.t. Se añadió disolución de *N*-Boc-piperidin-4-ona (20,0 g, 100 mmoles) en MSM (75 ml, abs.) a la mezcla y se agitó durante 15 horas a r.t. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo-agua (200 ml) y se extrajo con dietil éter (4 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar la **Preparación R1e**. HRMS calculado para $C_{11}H_{19}NO_3$: 213,1365; encontrado 158,0811 [forma

$(M+H\text{-}tBu)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,5/3,37 (brm+brm, 4 H), 2,65 (s, 2 H), 1,64/1,38 (m+m, 4 H), 1,4 (s, 9 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 154,3, 79,3, 57,4, 53,3, 42,7, 33, 28,5.

<u>Preparación R1f:</u> (3*R*,4*R*)-4-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

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

Se disolvieron hidrocloruro 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 y se purificó por cromatografía flash (DCM:MeOH, gradiente) para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_4$: 386,2206; encontrado 409,2093 [forma $(M+Na)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ 1,42 (s, 9 H), 4,14-1,50 (m, 16 H), 7,32-7,15 (m, 5 H).

Etapa 2: Preparación R1f

Se cargaron (3*R*,4*R*)-4-[(4-oxopiperidin-1-il)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). En paralelo, 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 y la torta del filtro se lavó con MTBE (2 x 60 ml). Se añadió agua (150 ml) a la capa orgánica y, después de la extracción, las capas se separaron. La capa ac. se extrajo con más MTBE (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y después de filtrar, se evaporaron para proporcionar la **Preparación R1f** como una espuma sólida beige. HRMS calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_4$: 400,2362; encontrado 423,2247 [forma $(M+Na)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d_6): 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).

<u>Preparación R1g</u>: ácido 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico

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

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

<u>3-Fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo</u>

GC-MS calculado para $C_6H_4FIO_2S$: 285,8961; encontrado 285,9 [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,52 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,4, 158,8, 128,5, 117,2, 86,4, 52,8.

<u>3-Fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo</u>

GC-MS calculado para $C_6H_4FIO_2S$: 411,7927; encontrado 411,9 [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,8 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159, 158,2, 117,4, 96,1, 90,6, 53,1.

Etapa 2: Preparación R1g

Se agitaron 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,188 g, 4,135 mmoles), hidróxido de litio monohidrato (867 mg, 20,7 mmoles) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) a 70°C durante 1 hora. La mezcla se

evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con 1 N HCl (25 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1g**. GC-MS calculado para $C_5H_2FIO_2S$: 271,8804; encontrado 271,9 [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,48 (brs), 7,74 (s, 1 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,4, 158,3, 128,5, 119, 85,1.

<u>Preparación R1h</u>: ácido 3-fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxílico

Se agitaron 3-fluoro-4,5-diyodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (614 mg, 1,49 mmoles), hidróxido de litio monohidrato (256 mg, 6 mmoles) en metanol (8 ml) y agua (8 ml) a r.t. durante 5 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con 1 N HCl (10 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1h**. HRMS calculado para $C_5HFI_2O_2S$: 397,7771; encontrado 352,7798 [forma $(M-H-CO_2)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,72 (brs, 1 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160, 157,7, 119,1, 95,1, 90,5.

<u>Preparación R1i</u>: ácido 3-fluoro-4-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxílico

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

A la disolución de 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo **Preparación R1g** (286 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) se añadió TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 1,5 ml, 1,5 mmoles) gota a gota a -45°C en 5 minutos. Después de 60 minutos de agitación, se añadió yodometano (123 ml, 282 mg, 2 mmoles) en THF (2 ml) a -45°C a la mezcla y se agitó durante 2 horas a -40°C. Después de calentar, se añadió disolución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5μm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_7H_6FIO_2S$: 299,9117; 300,9200 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,8 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,8, 158,5, 145,1, 109,6, 77,2, 52,8, 19,1.

Etapa 2: Preparación R1i

Se agitaron 3-fluoro-4-yodo-5-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,133 mmoles), hidróxido de litio monohidrato (11 mg, 0.266 mmoles) en metanol (1 ml) y agua (1 ml) a r.t. durante 3 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con 1 N HCl (3 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1i**.
^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,41 (brs, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,8, 158, 144,2, 76,9, 19,1.

<u>Preparación R1j</u>: ácido 3-cloro-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico

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

A la disolución de éster metílico del ácido 3-clorotiofeno-2-carboxílico (353 g, 2 mmoles) en THF (5 ml) se añadió TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 3 ml, 3 mmoles) gota a gota a -45°C. Después de 20 minutos de agitación, se añadió yodo (507 mg, 4 mmoles) en THF (2 ml) a -45°C a la mezcla. Después de calentar, se añadió disolución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) y disolución de $Na_2S_2O_3$ (5 ml, 10% ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5μm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_6H_4ClIO_2S$: 301,8665; encontrado 301,9000 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 37,55 (s, 1 H), 3,8 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,5, 139,4, 130,9, 130,6, 86,8, 53.

Etapa 2: Preparación R1j

Se agitaron éster metílico del ácido 3-cloro-5-yodotiofeno-2-carboxílico (477 mg, 1,58 mmoles), hidróxido de litio monohidrato (132 mg, 3,16 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) a 50°C

durante 2,5 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con disolución 1 N de HCl (4 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1j**.

GC-MS calculado para $C_5H_2ClIO_2S$: 287,8509; encontrado 243,8 [forma ($M-CO_2$, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,6 (brs, 1 H), 7,51 (s, 1 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,6, 139,3, 132,4, 130,1, 85,8.

<u>Preparación R1k</u>: ácido 5-cloro-3-fluoro-4-yodo-tiofeno-2-carboxílico

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

A la disolución de 3-fluoro-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (286 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se añadió TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 1,5 ml, 1,5 mmoles) gota a gota a -45°C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación, se añadió hexacloroetano (236 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) a -45°C a la mezcla. Después de calentar, se añadió disolución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5μm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título. GC-MS calculado para $C_6H_3ClFIO_2S$: 319,8571; encontrado 319,9 [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,82 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,1, 157,9, 135,9, 111,7, 81,1, 53,2.

Etapa 2: Preparación R1k

Se agitaron 5-cloro-3-fluoro-4-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (76 mg, 0,237 mmoles), hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0.474 mmoles) en metanol (4 ml) y agua (4 ml) a r.t. durante 2 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con 1 N HCl (2 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1k**.

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,88 (brs, 1 H).

^{19}F RMN (376,5 MHz, MSM-d_6): δ ppm -101,7.

^{13}C RMN (100 MHz, MSM-d_6): δ ppm 157,4.

<u>Preparación R1l</u>: ácido 5-cloro-3-fluoro-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

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

A la disolución de 3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1.826 mg, 11,4 mmoles) en THF (5 ml) se añadió TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 21 ml, 21 mmoles) gota a gota a -45°C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación a -45°C, se añadió hexacloroetano (2,7g, 11,4 mmoles) a -45°C a la mezcla y se agitó durante 1 hora a -40°C. Después de calentar, se añadió disolución sat. de NH_4Cl (10 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título.
GC-MS calculado para $C_6H_4ClFO_2S$: 193,9604; encontrado 193,9 [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,46 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,5, 157,5, 135,3, 120,2, 111,5, 53.

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

A la disolución de 5-cloro-3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (579 mg, 3 mmol) en THF (3 ml) se añadió TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 6 ml, 6 mmoles) gota a gota a -45°C en 5 minutos. Después de 60 minutos de agitación, se añadió yodometano (1,3 ml, 2.964 mg, 20,9 mmoles) en THF (2 ml) a -45°C a la mezcla y se agitó durante 2 horas a -40°C. Después de calentar, se añadió disolución sat. de NH_4Cl (5 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título. GC-MS calculado para $C_7H_6ClFO_2S$: 207,9761; encontrado 207,9 encontrado [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,81 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159,7, 156,4, 130,8, 127, 109,6, 53, 10,5.

Etapa 3: Preparación R1l

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

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,7, 155,9, 129,8, 126,9, 111,4, 10,5

<u>Preparación R1m</u>: [4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]-[(3*R*,4*R*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-1-piperidil]metanona

Etapa 1: hidrocloruro de (3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carboxilato de etilo

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

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

Se disolvieron hidrocloruro de (3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carboxilato de etilo (7,89 g, 29,9 mmoles), ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (6,64 g, 29,9 mmoles) y EDC.HCl (17,2 g, 89,7 mmoles) en piridina (200 ml) y se agitó a r.t. durante 23 horas. La mezcla de reacción se evaporó. Al residuo, se añadió agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{19}H_{21}BrN_2O_3S$: 436,0456; encontrado 437,0546 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,36-7,19 (m, 5 H), 4,96-2,74 (vbrs, 4 H), 3,82 (q, 2 H), 3,03 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,98/1,62 (m+m, 2 H), 0,86 (t, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 160,5, 151,6, 136,3, 129,2, 60,1, 47,3, 45,3, 29,2, 16,4, 14,2.

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

En 8 tubos de microondas separados, se disolvieron (3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-4-carboxilato de etilo (8 x 1,87 g, 34,2 mmoles), ácido 2-metilpiridina-5-borónico (8 x 1,17 g, 68,4 mmoles), ATAphos*$PdCl_2$ (8 x 303 mg, 3,4 mmoles) y Cs_2CO_3 (8 x 4,18 g, 102,6 mmoles) en THF (8 x 25 ml) y agua (8 x 15 ml). Los 8 tubos se sometieron a irradiación de microondas a la vez a 80°C durante 2 horas (Anton-Paar Multiwave Pro). Las capas orgánicas de los 8 tubos se combinaron, se evaporaron parcialmente y se purificaron por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5μm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_3S$: 449,1773; encontrado 450,1860 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,98 (d, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,36-7,16 (m, 5 H), 5-2,75 (vbrs, 4 H), 3,83 (q, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,01/1,64 (dm+qm, 2 H), 0,87 (t, 3 H).

^{13}C RMN (100 MHz, MSM-d_6): δ ppm 146,7, 134,4, 124, 60,1, 47,3, 45,5, 29,2, 24,3, 16,5, 14,2.

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

Se agitaron (3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenil piperidina-4-carboxilato de etilo (7,48 g, 16,64 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (1,75 g, 41,6 mmoles) en la mezcla de EtOH (30 ml) y agua (10 ml) a 75°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente, el residuo se acidificó (hasta pH = 4,5-5,5) con disolución de HCl (1 N, ac.) y la suspensión resultante se filtró. El compuesto sólido en el filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S$: 421,146; encontrado 422,1544 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 11,82 (brs, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,35-7,18 (m, 5 H), 4,34-4,05 (brm, 4 H), 3,01-2,84 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,06/1,66 (m+m, 2 H).

^{13}C RMN (100 MHz, MSM-d_6): δ ppm 146,8, 134,4, 123,8, 29,5, 24,3, 16,5.

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

Se agitaron ácido (3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidina-4-carboxílico (3.786 mg, 8,98 mmoles), hidrocloruro de piperidin-4-ona hidrato (1.518 mg, 9,88 mmoles) y EDC.HCl (5,16 g, 26,94 mmoles) en piridina (30 ml) a r.t. durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, el

residuo se recogió en MeOH (20 ml) y se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con DCM (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S$: 502,2039; encontrado 503,2088 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,98 (brs, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,36-7,13 (m, 5 H), 4,92-2,76 (m, 10 H), 2,53 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,25-1,52 (m, 6 H).

Etapa 6: Preparación R1m

Se agitó 1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenil piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-ona (3,89 g, 7,74 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,09 g, 9,3 mmoles) en MeCN (19 ml) a r.t. y se añadió la disolución de NaOH (309 mg, 9,3 mmoles) en agua (0,4 ml) a la mezcla. Después, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se neutralizó con disolución acuosa de HCl (1 N, 9 ml) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se evaporó para proporcionar la **Preparación R1m** como espuma sólida. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_4O_3S$: 516,2195; encontrado 517,2267 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,98 (brs, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,37-7,15 (brs/brs, 5 H), 3,82-0,88 (m, 14 H), 3,53 (m, 1 H), 2,97 (brm, 1 H), 2,56 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 164,1, 160,8, 152,4, 146,8, 134,5, 125,6, 124,1, 57,4/57,1, 53,4/53,1, 42,9/42,8, 24,5, 16,7.

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

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

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

Silica Gold, heptano-EEO gradiente) para proporcionar el producto del título.

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

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

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

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

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

Se disolvió 4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,84 g, 3,86 mmoles) en DCM (50 ml) y se añadieron ácido fórmico (5 ml) y TFA (1.317 mg, 0,885 ml, 11,58 mmoles) después la mezcla se agitó durante 4 días a r.t. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 100 ml), después se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporó para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{18}H_{30}N_4O_3Si$: 378,2087; encontrado 379,2176 [forma $(M+H)^+$].

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

Se agitaron 3-[(4-hidroxi-4-piperidil)metil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (1,527 g, 3,77 mmoles), ácido (3*R*,4*R*)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico (1,152 g, 3,77 mmoles) y EDC.HCl (1,446 g, 7,54 mmoles) en piridina (15 ml) toda la noche a r.t. La mezcla de

reacción se evaporó a Celite, y se purificó por cromatografía flash (DCM-MeOH) para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{35}H_{51}N_5O_6Si$: 665,3609; encontrado 666,3696 [forma $(M+H)^+$].

Etapa 6: Preparación R1n

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

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

Se disolvió ácido 4-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (500 mg, 2,25 mmoles) en la mezcla de PDO (2 ml) y agua (2 ml) y se añadió hidróxido de sodio (194 mg, 4,8 mmoles) a la mezcla a 0°C. Después, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1.768 mg, 8,1 mmoles) a la mezcla y se agitó a 0°C durante 3 horas, después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 116 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se acidificó con disolución acuosa de HCl (1 N, 4 ml). El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente, resultando como sal de amonio) para proporcionar la **Preparación R1o**. ^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 8,71 (s, 1 H), 7,44 (brs, 4 H), 7,24 (s, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 125,8, 28,5.

^{15}N RMN (470,6 MHz, MSM-d_6): δ ppm 99.

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

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir de 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxilato de metilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactante, el producto crudo (200 mg, 0,75 mmoles) se agitó con hidróxido de litio hidrato (60 mg, 1,5 mmoles) en mezcla con agua (2 ml) y metanol (10 ml) a r.t. durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa de HCl (1 N, 1,5 ml). El precipitado

resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1p**. ^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 14,18 (vbrs, 1 H), 8,74 (brs, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 7,65 (m, 2 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 161,8, 150,4, 145,9, 143,6, 138,2, 134,4, 129,2, 124,3.

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

y

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

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

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

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

El 1-bencil-5-(2-tienil)-3,6-dihidro-2H-piridina-4-carboxilato de etilo resultante (2,85 g, 8,7 mmoles), Pd sobre carbón (3 x 1,5 g, 10%), disolución de HCl (1 N en éter, 8,7 ml, 8,7 mmoles) y EtOH (65 ml) se añadieron a un autoclave. El autoclave se cerró, se inertizó, se vacumizó y se rellenó con hidrógeno (8 bares) y la mezcla de reacción se agitó en el autoclave a 90°C durante 420 horas. Durante el curso de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y se reemplazó dos veces por uno fresco. La mezcla de reacción se retiró del autoclave y se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se

purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µµm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

El *cis*-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carboxilato de metilo resultante (664 mg, 2 mmoles) se disolvió en disolución de NaOEt (1 N, en EtOH, recién preparada, 10 ml, 10 mmoles) y se agitó a 75°C durante 3 horas. Después, se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente, después se neutralizó con disolución acuosa de 1 N HCl, el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Los dos enantiómeros se separaron por LC quiral para proporcionar la **Preparación R1q-(3*S*,4*R*)** y **Preparación R1q-(3*R*,4*S*)**. HRMS calculado para $C_{17}H_{19}NO_2S$: 301,1136; encontrado 302,1217 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 12,15 (brs, 1 H), 7,37-7,19 (m, 5 H), 7,32 (dd, 1 H), 6,91 (dd, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,24 (tm, 1 H), 2,9-2,05 (m, 4 H), 2,39 (tm, 1 H), 1,91-1,67 (dm/qm, 2 H).

<u>Preparación R1s</u>: (4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-[(3*R*,4*R*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-1-piperidil]metanona

*Etapa 1: hidrocloruro de 1-[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-ona*

Se agitó (3R,4R)-4-(4-oxopiperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (obtenido en la Etapa 1 de la **Preparación R1f**, 4,77 g, 12,34 mmoles) en PDO (20 ml) y disolución acuosa de HCl (20 ml, 1 N) a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y se secó para proporcionar el producto del título. HRMS calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$: 286,1681; encontrado 287,1755 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 9,68 (brd, 1 H), 9,14 (brq, 1 H), 7,40-7,18 (m, 5H), 3,73/3,31 (m/m, 2 H), 3,73/3,31 (m/m, 2 H), 3,56 (m, 1 H), 3,33/3,10 (m/m, 2 H), 3,31-3,13 (m, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 2,17/1,56 (m/m, 2 H), 2,15/1,81 (m/m, 2 H), 2,03-1,87 (m, 2 H).

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

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

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,93/7,51 (brs/brs, 5 H), 7,35/7,15 (brs/brs, 5 H), 4,80-2,80 (brm, 4H),

3,74/3,63 (m/brm, 2 H), 3,74/3,32 (m/m, 2 H), 3,56 (td, 1 H), 2,99 (td, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,19/1,61 (m/m, 2 H), 2,16/1,84 (m/m, 2 H), 1,89/1,66 (brm/brm, 2 H).

Etapa 3: Preparación R1s

A la suspensión agitada de 1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]piperidin-4-ona (4,5 g, 9,23 mmoles) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,44 g, 11,1 mmoles) en MeCN (25 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (40% en peso, 443 mg NaOH/0,664 ml agua) a r.t., se agitó durante 160 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el MeCN se evaporó. El residuo se extrajo con DCM y la capa orgánica se evaporó para proporcionar la **Preparación R1s**. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_3O_3S$: 501,2086; encontrado 502,2160 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (400 MHz, MSM-d_6): δ ppm 7,93 (m, 2 H), 7,51 (m, 3 H), 7,40-7,10 (brs/brs, 5 H), 4,88-2,88 (brm, 4H), 3,82 - 2,97 (m, 4 H), 3,54 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,56 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,83/1,63 (brd/brq, 2 H), 1,45-0,86 (m, 2 H).

<u>Preparación R1t</u>: ácido 1-etenil-1*H*-indol-2-carboxílico

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

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

<u>Preparación R1u</u>: ácido 5-bromo-1-vinil-pirrol-2-carboxílico

La mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 5,88 mmoles), acetato de paladio(II) (132 mg, 0,588 mmoles), bromuro de cobre(II) (2,63 g, 11,76 mmoles), acetato de vinilo (27 ml, 294 mmoles) y acetato de sodio (2,9 g, 35,3 mmoles) se calentó a 80°C durante 28 horas. La mezcla de reacción se evaporó a Celite y

se purificó por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente 0-25%).

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

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

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

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

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d6): δ ppm 131,4, 124,1, 123,4, 120,3, 102,8, 97,9

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

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

A la disolución de 3-fluoro-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1.826 mg, 11,4 mmoles) en THF (5 ml) se añadió TMP.MgCl.LiCl (1 N, en THF/tolueno, 21 ml, 21 mmoles) gota a gota a -45°C en 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación a -45 °C, se añadió hexacloroetano (2,7g, 11,4 mmoles) a -45°C a la mezcla y se agitó durante 1 hora a -40°C. Después de calentar, se añadió disolución sat. de NH_4Cl (10 ml, ac.) a la mezcla mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con EEO (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el producto del título. GC-MS calculado para $C_6H_3Cl_2FO_2S$: 227,9215; encontrado 227,9 [forma (M, EI)].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 3,85 (s, 3 H).

^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 159, 152,8, 130,5, 115,5, 110,8, 53,4.

Etapa 2: Preparación R1w

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

<u>Preparación R1x</u>: ácido 2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxílico

Se agitaron 2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxilato de etilo (745 mg, 3 mmoles), hidróxido de litio monohidrato (630 mg, 15 mmoles) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) a r.t. durante 8 horas. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo acuoso se acidificó con 1 N HCl (15 ml, ac.). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la **Preparación R1x**. HRMS calculado para $C_{10}H_8N_2O_2S$: 220,0307; encontrado 221,0379 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 13,69 (brs, 1 H), 9,07 (d, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 2,55 (s, 3 H). ^{13}C RMN (125 MHz, MSM-d_6): δ ppm 149,3, 147,1, 134,9, 124,2, 24,5

<u>Preparación R2b</u>: 7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2b**. HRMS calculado para $C_7H_7N_3O$: 149,0589; encontrado 150,0668 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

<u>Preparación R2c</u>: 7-etil-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2c**. HRMS calculado para $C_8H_9N_3O$: 163,0746; encontrado 164,0823 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

<u>Preparación R2d</u>: 7-(propan-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2d**. HRMS calculado para $C_9H_{11}N_3O$: 177,0902; encontrado 178,0979 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 158,8, 146,8, 143,5, 120,7, 108,2, 102, 46,5, 23.

^{15}N-RMN (50.6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 168.

<u>Preparación R2g</u>: 7-ciclopropil-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2g**. HRMS calculado para $C_9H_9N_3O$: 175,0746; encontrado 176,0819 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de ciclobutilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2h**. HRMS calculado para $C_{10}H_{11}N_3O$: 189,0902; encontrado 190,0974 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

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

Usando el **Procedimiento General 4** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ciclopentanol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2i**. HRMS calculado para $C_{11}H_{13}N_3O$: 203,1059; encontrado 204,1139 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 2,16-1,57 (m, 8 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,5, 121,3, 102, 55,6.

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

Usando el **Procedimiento General 4** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ciclohexanol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2j**. HRMS calculado para $C_{12}H_{15}N_3O$: 217,1215; encontrado 218,1293 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 1,97-1,13 (m, 10 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,4, 121,1, 101,8, 53,8.

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

Usando el **Procedimiento General 4** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 4-hidroxi-1-metilpiperidina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2k**. HRMS calculado para $C_{12}H_{16}N_4O$: 232,1324; encontrado 233,1405 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 143,9, 121,2, 102,1, 55,1, 52,1, 46,1, 32,3.

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

Usando el **Procedimiento General 4** empezando a partir de la **Preparación R1a** y tetrahidro-4-piranol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2l**. HRMS calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_2$: 219,1008; encontrado 220,1082 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (brs, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 3,98/3,49 (m+m, 4 H), 2,05/1,82 (m+m, 4 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 143,5, 121,2, 102, 66,7, 51,3, 33,3.

Preparación R2m: 7-(prop-2-in-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1b** (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 durante 100°C durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después de enfriar, se añadió DIPO (4 ml) a la mezcla de reacción, el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para proporcionar la **Preparación R2m**. HRMS calculado para $C_9H_7N_3O$: 173,0589; encontrado 174,0665 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 1-bromo-2-metilpropano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2n**. HRMS calculado para $C_{10}H_{13}N_3O$: 191,1059; encontrado 192,1132 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2o**. HRMS calculado para $C_8H_6N_3OF_3$: 217,0463; encontrado 218,0543 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (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): δ (ppm) -70,3.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 2-yodo-1,1-difluoroetano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2p**. HRMS calculado para $C_8H_7N_3OF_2$: 199,0557; encontrado 200,0634 (forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ 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, MSM-d6) δ ppm 144,4, 124,8, 114,3, 102,5, 46,2**.**

Preparación R2q: 7-(ciclopropilmetil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de ciclopropilmetilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2q**. HRMS calculado para $C_{10}H_{11}N_3O$: 189,0902; encontrado 190,0980 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y (bromometil)ciclobutano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2r**. HRMS calculado para $C_{11}H_{13}N_3O$: 203,1059; encontrado 204,1134 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

Preparación R2s: 7-(buta-2,3-dien-1-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1b** (en lugar de la **Preparación R1a**) y 4-bromobuta-1,2-dieno como reactivos (sin la etapa de hidrólisis), el producto metoxipirimidina crudo (300 mg, 1,65 mmoles) se disolvió en PDO (4 ml) y se añadió disolución acuosa de HCl (37%, 0,18 ml). La mezcla se calentó durante 100°C durante 30 minutos en un tubo Schlenk. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó para proporcionar la **Preparación R2s**. HRMS calculado para $C_{10}H_9N_3O$: 187,0745; encontrado 188,0821 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** e hidrocloruro de cloruro de 3-dimetilaminopropilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2t**. HRMS calculado para $C_{11}H_{16}N_4O$: 220,1324; encontrado 221,1401 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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 (quint, 2 H).

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

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 1-fluoro-2-yodoetano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2u**. HRMS calculado para C_8H_8NOF: 181,0651;

encontrado 182,0728 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ 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 (100 MHz, MSM-d6) δ ppm 144, 124,3, 102, 83,1, 45,1.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de **Preparación R1a** e hidrobromuro de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletilamina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2v**. HRMS calculado para $C_{10}H_{14}N_4O$: 206,1168; encontrado 207,1242 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 2-cloroetanol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2w**. ^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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 R2x: 7-[(4-clorofenil)metil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de 4-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2x**. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259,0512; encontrado 260,0583 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,4, 144,2, 137,5, 132,5, 129,5, 129, 124,2, 108,3, 102,4, 47,5.

Preparación R2y: 7-[(3-clorofenil)metil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de 3-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2y**. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259,0512; encontrado 260,0580 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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-d6): δ (ppm) 158,7, 147,6, 144,3, 140,9, 133,6, 131,1, 128, 127,5, 126,4, 124,3, 108,4, 102,4, 47,5.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2z**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,0986 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 144,1, 124,3, 102,2, 48,1.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de la **Preparación R1a** y bromuro de 2-clorobencilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2aa**. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 2590512; encontrado 260,0587 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 144,3, 129,8, 129,8, 128,8, 128,1, 124,5, 102,5, 46.

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

La **Preparación R1b** (1,74 g, 11,67 mmoles) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió hasta 0°C, se añadió lentamente hidruro de sodio (60% disp., 1,87 g, 46,67 mmoles) y 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). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se disolvió en MSM y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

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

La pirrolidona resultante (200 mg, 0,862 mmoles) se disolvió en disolución de HCl (4 ml, 1 N, ac.) y PDO (80 ml) y se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) proporcionando la **Preparación R2ab**. HRMS calculado para $C_{10}H_{10}N_4O_2$: 218,0804; encontrado 219,0883 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,11 (brs, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 3,77 (t, 2 H), 2,47 (t, 2 H), 2,17 (quint., 2 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 173,7, 158,4, 146,6, 145,2, 124,2, 107, 101,3, 49,8, 28,4, 16,9.

<u>Preparación R2ac</u>: 7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ac**. HRMS calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_4$: 301,1063; encontrado 302,1138 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): 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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,6, 103,2, 103, 60,6, 56,6.

<u>Preparación R2ad</u>: 7-(3,5-diclorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ad**. HRMS calculado para $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278,9966; encontrado 280,0040 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 145,3, 126,7, 123,8, 122,7, 104,4.

<u>Preparación R2ae</u>: 7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ae**. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275,0461; encontrado 276,0541 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

<u>Preparación R2af</u>: 7-(3,5-dimetoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2af**. HRMS calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271,0957; encontrado 272,1030 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 144,5, 124,2, 103,5, 103,1, 98,9.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y ácido 3,4-diclorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ag**. HRMS calculado para $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278,9966; encontrado 280,003 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 125,9, 124,3, 123,8, 104,2.

<u>Preparación R2ah</u>: 7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,7-dihidro-4*H*-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 R2ah**. HRMS calculado para $C_{12}H_7ClFN_3O$: 263,0262; encontrado 264,0339 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 123,7, 121,5, 112,8, 104,2.

<u>Preparación R2ai</u>: 7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ai**. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275,0461; encontrado 276,0537 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 155,3, 147,4, 144,8, 137,7, 130,5, 124,2, 119,8, 117,3, 110, 109,4, 103,7, 56,9.

<u>Preparación R2aj</u>: 7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2aj**. HRMS calculado para $C_{13}H_{10}N_3O_2F$: 259,0757; encontrado 260,0818 [forma $(M+H)^+$].

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y éster pinacol del ácido 3,4-dimetoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ak**. HRMS calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271,0957; encontrado 272,103 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,6, 116,9, 112,2, 109,3, 103,1, 56,3.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodotolueno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2am**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,0987 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

Preparación R2an: 4-{4-oxo-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}benzonitrilo

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodobenzonitrilo como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2an**. HRMS calculado para $C_{13}H_8N_4O$: 236,0698; encontrado 237,0775 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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.

<u>Preparación R2ao</u>: 7-[4-(trifluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ao**. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279.0619; encontrado 280,0691 [forma (M+H)].

^{1}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).

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

<u>Preparación R2ap</u>: 7-[4-(difluorometil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ap**. HRMS calculado para $C_{13}H_9F_2N_3O$: 261,0714; encontrado 262,0784 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodobencil alcohol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2aq**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0925 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,9, 147,4, 144,6, 142,2, 136,6, 127,6, 124,3, 124,2, 109,9, 103,5, 62,8.

<u>Preparación R2ar</u>: 7-(4-clorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ar**. HRMS calculado para $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; encontrado 246,0427 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,3, 144,8, 136,7, 131,7, 129,6, 126,1, 123,9, 109,9, 103,9.

<u>Preparación R2as</u>: 7-(4-fluorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2as**. HRMS calculado para $C_{12}H_8FN_3O$: 229,0651; encontrado 230,0714 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 126,8, 124,2, 116,4, 103,5.

<u>Preparación R2at</u>: 7-[4-(dimetilamino)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2at**. HRMS calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; encontrado 255,1243 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 125,6, 124,3, 112,7, 102,7, 40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y éster pinacol del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2au**. HRMS calculado para $C_{17}H_{19}N_5O$: 309,1590; encontrado 310,1674 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,01 (brs, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 3,2 (brm, 4 H), 2,51 (brm, 4 H), 2,27 (s, 3 H).

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 4-morfolinofenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2av**. HRMS calculado para $C_{16}H_{16}N_4O_2$: 296,1273; encontrado 297,1361 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,01 (brs, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 3,76 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 484,8, 144,3, 125,4, 124,2, 115,7, 103, 66,5.

<u>Preparación R2ax</u>: 7-(4-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ax**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0929 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 158,8, 147,3, 144,4, 130,9, 126,1, 124,4, 114,8, 109,4, 103,1, 55,9.

<u>Preparación R2ay</u>: 7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ay**. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O_2$: 295,0569; encontrado 296,0648 [forma $(M+H)^+$].

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

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

<u>Preparación R2az</u>: 7-[4-(benciloxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2az**. HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2$: 317,1164; encontrado 318,1243 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 158,8, 157,6, 147,3, 144,4, 137,4, 131, 129, 128,4, 128,2, 126,1, 124,3, 115,7, 109,4, 103,1, 69,9.

<u>Preparación R2ba</u>: 7-(5-metiltiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2ba**. HRMS calculado para $C_{11}H_9N_3OS$: 231,0466; encontrado 232,0541 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 145, 124,2, 123,9, 119,4, 103,9, 15,4.

<u>Preparación R2bb:</u> 7-(5-clorotiofen-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-cloro-5-yodotiofeno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bb**. HRMS calculado para $C_{10}H_6N_3OSCl$:

250,9920; encontrado 252,0005 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ 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 (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158,4, 146,8, 145,6, 136,4, 125,5, 124,6, 123,3, 117,5, 109,3, 104,6

Preparación R2bc: 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 1,4-benzodioxano-6-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bc**. HRMS calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3$: 269,0800; encontrado 270,0881 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 124,3, 117,7, 117,6, 113,8, 103,2.

Preparación R2bd: 7-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bd**. HRMS calculado para $C_{13}H_9N_3O_3$: 255,0644; encontrado 256,0719 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 2-naftalenborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2be**. HRMS calculado para $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902; encontrado 262,0982 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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 R2bf: 7-(3-metilfenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bf**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,098 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,6, 139,2, 137,8, 129,5, 128,1, 125,2, 124,2, 121,8, 109,7, 103,5, 21,4.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 3-yodobenzotrifluoruro como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bg**. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279,0620; encontrado 280,0699 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,1, 128,3, 124, 123,9, 121, 104,1.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y éster pinacol del ácido 3-(4-metil-1-piperazinilmetil)bencenoborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bh**. HRMS calculado para $C_{18}H_{21}N_5O$: 323,1746; encontrado 324,1828 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 130,3, 130, 127,3, 125,7, 124, 103,9, 58,7, 42,7.

<u>Preparación R2bi</u>: 7-[3-(hidroximetil)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bi**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0935 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

<u>Preparación R2bj</u>: 7-(3-clorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-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 R2bj**. HRMS calculado para $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; encontrado 246,0437 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 145, 131,3, 127,2, 124,1, 123,9, 122,9, 104.

<u>Preparación R2bk</u>: 7-(3-fluorofenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2bk**. HRMS calculado para $C_{12}H_8N_3OF$: 229,0651; encontrado 230,0729 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 144,9, 131,4, 130,9, 123,9, 120,2, 114, 111,6.

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de **Preparación R1a** y ácido 3-(*N*,*N*-dimetilamino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bl**. HRMS calculado para $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; encontrado 255,1229 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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): δ (ppm) 144,3, 129,9, 124,4, 112,4, 111,4, 108,6, 103,1, 40,5.

<u>Preparación R2bm</u>: 7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 3-(morfolino)fenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bm**. ^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (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).

<u>Preparación R2bo</u>: 7-(3-metoxifenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 3-yodoanisol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bo**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,0928 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

<u>Preparación R2bp</u>: 7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2bp**. HRMS calculado para $C_{13}H_8F_3N_3O_2$: 295,0569; encontrado 296,0651 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-benciloxi-3-yodobenceno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bq**. HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2$: 317,1164; encontrado 318,1235 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodo-6-metilpiridina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2br**. HRMS calculado para $C_{12}H_{10}N_4O$: 226,0855; encontrado 227,0933 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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)-3*H*,4*H*,7*H*-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, el filtrado se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash (DCM).

El producto arilado obtenido (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 con disolución acuosa de HCl (1 N, 50 ml), el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para proporcionar la **Preparación R2bs**.

HRMS calculado para $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 242,0804; encontrado 243,0884 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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)-3*H*,4*H*,7*H*-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 $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902; encontrado 262,0984 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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-fenil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[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 R2bu**. HRMS calculado para $C_{12}H_9N_3O$: 211,0746; encontrado 212,083 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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 R2bv: 7-(2-metilfenil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 2-metilfenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bv**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,098 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12 (brs, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 2,01 (s, 3 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,9, 148,2, 144,4, 136,9, 135,6, 131,2, 129,2, 128,5, 127,1, 125,3, 108,6, 102,9, 17,9.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 2-clorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bw**. HRMS calculado para $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; encontrado 246,0437 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,06 (brs, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,73-7,48 (m, 4 H), 7,27 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 125,4, 102,2.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 2-fluorofenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bx**. HRMS calculado para $C_{12}H_8N_3OF$: 229,0651; encontrado 230,0730 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,09 (brs, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 130,6, 129,6, 125,4, 125,3, 117, 103,5.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y dimetil[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2by**. HRMS calculado para

$C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; encontrado 255,1237 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12 (brs, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,24 (dm, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,13 (dm, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 2,36 (s, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 130,1, 129,4, 125,5, 121,1, 119, 102,9, 42,4.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido 2-metoxifenilborónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2bz**. HRMS calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; encontrado 242,092 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 11,96 (brs, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,37 (dm, 1 H), 7,24 (dm, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,6 (d, 1 H), 3,74 (s, 3 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 144,2, 130,2, 129,3, 126, 120,8, 113,1, 102,4.

Preparación R2ca: 7-(piridin-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodopiridina como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ca**. HRMS calculado para $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104. ^{15}N-RMN (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y ácido piridina-3-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cb**. HRMS calculado para $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; encontrado 213,0774 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.

^{15}N-RMN (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 2-yodotiofeno como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cc**. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_3OS$: 217,0310; encontrado 218,0384 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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).

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

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y éster pinacol del ácido piridina-4-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cd**. HRMS calculado para $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; encontrado 213,0773 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 151,3, 145,6, 122,8, 117,3, 105.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furano como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ce**. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_3O_2$: 201,0538; encontrado 202,0617 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,13 (brs, 1 H), 8,32 (dd, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,66 (d, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147,1, 145, 143,9, 133,8, 126, 123, 109,6, 106,5, 103,8.

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

Usando el **Procedimiento General 2** empezando a partir de la **Preparación R1a** y éster pinacol del ácido tiofeno-3-borónico como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cf**. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_3OS$: 217,0310; encontrado 218,0390 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147, 144,8, 136,3, 127, 123,8, 123,3, 115,1, 109,5, 103,5.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodo-1-metil-1*H*-imidazol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2cg**. HRMS calculado para $C_{10}H_9N_5O$: 215,0807; encontrado 216,0879 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 9,24-7,3 (vbrs, 3 H), 7,51 (d, 1 H), 6,72 (brs, 1 H), 3,77 (s, 3 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 121,7, 103,5, 35.

^{15}N-RMN (50,6 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 153.

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

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 4-yodo-1-metil-1H-pirazol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ch**. HRMS calculado para $C_{10}H_9N_5O$: 215,0807; encontrado 216,0889 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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.

<u>Preparación R2ci</u>: 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 3** empezando a partir de la **Preparación R1b** y 1-(difluorometil)-4-yodo-1*H*-pirazol como reactivos, se obtuvo la **Preparación R2ci**. HRMS calculado para $C_{10}H_7F_2N_5O$: 251,0619; encontrado 252,0682 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

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

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

La **Preparación R1b** (300 mg, 2,011 mmoles, 1 eq.), 2-cloropirimidina (2,413 mmoles, 1,2 eq.) y K_2CO_3 anhidro (417 mg, 3,017 mmoles, 1,5 eq.) se calentó 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_4HCO_3 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 1M HCl (3 ml) y PDO (60 ml) se agitaron a 100°C durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, la mezcla se evaporó y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2cj**. HRMS calculado para $C_{10}H_7N_5O$: 213,0651; encontrado 214,0735 [forma $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}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.

<u>Preparación R2ck</u>: 7-(1,3-tiazol-2-il)-3*H*,4*H*,7*H*-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 $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MeCN-d3) δ 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) δ ppm 154,5, 137,9, 116,8, 114,8, 104,2.

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

La **Preparación R1b** (1,74 g, 11,67 mmoles) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (60% disp., 1,87 g, 46,67 mmoles) y 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, 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 y se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se disolvió en MSM y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Una parte del compuesto *N*-amino resultante (500 mg, 3,05 mmoles) se disolvió en PDO (5 ml) y se añadió 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (454 ml, 462 mg, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 115 horas. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa de HCl (5 N, 2 ml) y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2cl**. HRMS calculado para $C_{14}H_{10}N_4O$: 250,0854; encontrado 250,2000 [forma (M)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,22 (brs, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,68 (dd, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,5, 147,9, 145,9, 137, 129,7, 126,3, 125,4, 123,5, 121,5, 121,5, 109, 107, 102,3, 101,8.

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

La **Preparación R1b** (1,74 g, 11,67 mmoles) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (60% disp., 1,87 g, 46,67 mmoles) y 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, 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 y se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se disolvió en MSM y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3

acuoso-MeCN, gradiente).

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

A una parte del compuesto resultante (63 mg, 0,294 mmoles) se añadió PDO (25 ml) y disolución acuosa de HCl (1 N, 1,3 ml) y se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2cm**. HRMS calculado para $C_{10}H_8N_4O$: 200,0698; encontrado 201,0770 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 12,18 (brs, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 6,61 (d, 1 H), 6,21 (m, 2 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ (ppm) 158,4, 147,4, 145,8, 125,1, 122,8, 108, 106,7, 101,1.

<u>Preparación R2de</u>: 6-metil-7-fenil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

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 disolución de LDA (1,8 M, 1,7 ml, 3 mmoles). Después de una hora de agitación a -78°C, se añadió disolución de yodometano (190 µl, 3 mmoles) en THF (5 ml), y se continuó agitando durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml) y se evaporó a Celite y se purificó por cromatografía flash (Hexano-EEO=7-1).

El producto crudo resultante (400 mg, 1,6 mmoles) se disolvió en disolución acuosa cc. de HCl (330 µl, ~12,2 M, 4 mmoles) y PDO (5 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de que finalizara 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 $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; encontrado 226,0985 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,55 (tm, 2 H), 7,49 (tm, 1 H), 7,4 (dm, 2 H), 6,41 (d, 1 H), 2,17 (d, 3 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ ppm 158,4, 143,6, 136,2, 132,6, 129,6, 128,7, 128,5, 100,9, 13,3.

Preparación R2df: 9-metil-3*H*-pirimido[4,5-*b*]indol-4-ona

La **Preparación R1b** (500 mg, 3,06 mmoles) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (810 mg, 6,13 mmoles, d= 1,02, 795 µl) en PDO (5 ml) se calentaron hasta 100°C durante 102 horas, después se añadió disolución acuosa 1 N HCl (5 ml). La mezcla se disolvió en DMF y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2df**. HRMS calculado para $C_{11}H_9N_3O$: 199,0746; encontrado 200,0827 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-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)

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6): δ ppm 158,5, 153,5, 148,1, 137, 124,6, 122, 121,8, 121, 110,7, 100,1, 28,5

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

La **Preparación R1b** (1,74 g, 11,67 mmoles) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (60% disp., 1,87 g, 46,67 mmoles) y 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, 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 $MgSO_4$ 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 2,5 horas, después se añadió TFA (5 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 18 horas. Después, se añadieron agua (1 ml) y metanol (10 ml) y la disolución se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R2dg**. HRMS calculado para $C_{11}H_{10}N_4O$: 214,0855; encontrado 215,0935 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN(500 MHz, MSM-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}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 159,7, 152,5, 143,4, 141,2, 138,9, 127,7, 115,5, 109,8, 91,2, 21,9, 17,4.

<u>Preparación R2dh</u>: 6-cloro-7-fenil-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

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°C, después se añadió disolución de LDA (1,8 M, 1,2 ml, 2,16 mmoles). Después de una hora de agitación a -78°C, se añadió disolución de hexacloroetano (632 mg, 2,63 mmoles) en THF (5 ml), y se continuó agitando 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. La suspensión formada se filtró y 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 $(M+H)^+$].

^{1}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).

^{13}C-RMN(125 MHz, MSM-d6) δ ppm 157,6, 148,2, 145,3, 101,6.

<u>Preparación R2di</u>: 6-yodo-7-metil-3*H*-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) para proporcionar un compuesto sólido que se retiró por filtración.

Una parte del compuesto sólido resultante (500 mg, 2,98 mmoles) se disolvió en 5 ml de THF abs. y se enfrió hasta -78°C. Después, se añadió 2 M LDA (1,7 ml, 3,4 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, después se añadió yodo (757 mg, 2,98 mmoles). La disolución se dejó calentar hasta r.t. y se agitó durante 22 horas. Finalmente, se añadieron 5 ml de agua y se formó un compuesto sólido, que se retiró por filtración, para proporcionar la **Preparación R2di**. HRMS calculado para $C_7H_6IN_3O$: 274,9556; encontrado 275,9634 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN(500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H).

^{13}C-RMN(125 MHz, MSM-d6) δ ppm 157,3, 149,1, 144,2, 111,4, 110,3, 80,4, 33,2.

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

Usando el **Procedimiento General 1** empezando a partir de 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (en lugar de la **Preparación R1a**) y yodometano como agente alquilante, se obtuvo la **Preparación R2dj**. HRMS calculado para $C_7H_6FN_3O$: 167,0495; encontrado 168,0574 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,97 (brs, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 156,9, 144,6, 144,4, 143,1, 108,1, 97,0, 31,6.

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

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

En un matraz de dos bocas esfera de 100 ml precalentado equipado con una barra de agitación y entrada de gas, se disolvió la **Preparación R1b** (2,0 g, 11,4 mmoles) en THF abs. (45 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió NaH (0,85 g, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió SEM-Cl (3,55 ml, 1,5 eq.) mediante una jeringa. Se formó una disolución amarilla y un precipitado blanco. La mezcla se dejó calentar hasta r.t., mientras el color desaparecía. Después de perder el color, la reacción se paró con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EEO (3 x 30 ml) y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de filtrar, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó con cromatografía flash (hexano:EEO = 20:1-9:1) para proporcionar el producto del título como un líquido amarillento.

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

A un matraz de esfera de tres bocas de 250 ml precalentado equipado con una barra de agitación magnética y entrada de gas, se añadió THF abs. (30 ml) y diisopropil amina (2,7 ml, 1,5 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió *n*-BuLi (8,0 ml, 1,5 equiv.) y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió 4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3,64 g, 13,05 mmoles, 1 eq.) disuelta en THF abs. (100 ml) lentamente durante 30 minutos y la agitación se continuó durante 1 hora. A continuación, se añadió yodo (3,95 g, 1,2 eq.) disuelto en THF abs. (35 ml) lentamente y se agitó durante 3 horas adicionales. Después, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta r.t. Se añadió salmuera (500 ml) y la disolución se extrajo con EEO

(150 ml) tres veces. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía flash (hexano:EEO - 9:1) para proporcionar el producto del título como un polvo blanco amarillento.

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

En una bomba Schlenk de 100 ml, se disolvió 6-yodo-4-metoxi-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (4,72 g, 11,65 mmoles) en THF (50 ml). A la disolución, se añadió TBAF.$3H_2O$ (11,34 g, 3 eq.) con tamices moleculares de 4Å. La mezcla se calentó a 95°C bajo nitrógeno toda la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó. Al aceite marrón resultante, se añadió agua y un polvo blanquecino precipitó. La precipitación se filtró, se lavó con agua y MeCN (3 x 10 ml). Después de secar, el producto del título se obtuvo como un polvo blanquecino.

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

En un matraz de esfera de dos bocas de 100 ml precalentado, equipado con una barra de agitación magnética y entrada de gas, se disolvió 6-yodo-4-metoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidina (900 mg, 3,27 mmoles) en THF abs. (10 ml) bajo nitrógeno. Después, se añadió trifenilfosfina (1,048 g, 1,2 eq.). Después, con agitación continua, se midió alcohol alílico (232 mg, 1,2 eq.) mediante una jeringa. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió diisopropil-aza-dicarboxilato (808 mg, 1,2 eq.) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se dejó calentar hasta r.t., y se monitorizó con TLC. Después de finalizar, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano:EEO = 10:1) para proporcionar el producto del título como cristales blancos.

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

En una bomba Schlenk de 100 ml precalentada, se dosificó 7-alil-6-yodo-4-metoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1,60 g, 5,1 mmoles) y se disolvió en THF abs. (50 ml).
Se dosificó 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (1,87 g, 3 eq.) en una guantera de doble colector, se disolvió en THF abs. (30 ml), y se añadió en la bomba Schlenk mediante una jeringa a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta r.t. y se agitó toda la noche. Después, se dosificaron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (366 mg, 0,1 eq.) y K_2CO_3 (4,93 g, 7 eq.) bajo nitrógeno y se añadieron a la disolución. La mezcla se calentó hasta 85°C durante 4 horas. Después de finalizar, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano:EEO = 3:1)

para proporcionar el producto del título como un sólido rojo oscuro.

Etapa 6: Preparación R2dk

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

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

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

En un matraz de esfera de 100 ml, se disolvió 6-yodo-4-metoxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidina (obtenida en la Etapa 3 de la **Preparación R2dk**, 1,99 g, 7,23 mmoles) en DMSO (70 ml), y se añadió KOH (690 mg, 1,7 eq.). La mezcla se sonicó durante 10 minutos, después se añadió bromuro de homoalilo (2,15 ml, 3 eq.) a 0°C. Después de calentar hasta r.t., la mezcla se agitó hasta la finalización. Después de finalizar, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EEO (3 x 120 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano:EEO = 20:1-5:1) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco.

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

Se disolvió 7-but-3-enil-6-yodo-4-metoxi-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (164 mg, 0,5 mmoles) en THF (2 ml) en un tubo Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (305 mg, 2,5 mmoles) en disolución de THF (5 ml) mediante jeringa y se agitó toda la noche a r.t. Se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (75 mg, 0,1 mmoles) y K_2CO_3

(967 mg, 7 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 horas a 80°C. Después, la mezcla de reacción se evaporó a Celite y se purificó por cromatografía flash (hexano-EEO=3-1).

Etapa 3: Preparación R2dl

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

<u>Preparación R3a</u>: 3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3a**. HRMS calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_3$: 435,2270; encontrado 436,2345 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,91/11,9 (brs, 1 H), 9,36/8,86 (brd+brq, 2 H), 8,03/7,97 (s, 1 H), 7,32-7,11 (m, 5 H), 7,06/7,04 (dd, 1 H), 6,47/6,43 (dd, 1 H), 4,09-2,6 (m, 12 H), 1,96-0,62 (m, 6 H).

<u>Preparación R3b</u>: 3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-metil-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2b** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3b** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_3$: 449,2427; encontrado 450,2517 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,72 (brd/brq, 2 H), 8,02/8,07 (s, 1 H), 7,34-7,11 (m, 5 H), 7,11/7,13 (d, 1 H), 6,45/6,48 (d, 1 H), 4,01/3,73 (d/s, 1 H), 4,00-0,58 (m, 16 H), 3,89 (d, 2 H), 3,71 (s, 3 H).

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2d** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3d**. HRMS calculado para $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 477,274; encontrado 478,2819 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,4/8,89 (brd+brq, 1+1 H), 8,08/8,03 (s/s, 1 H), 7,32-7,09 (m, 5 H), 7,27/7,25 (d/d, 1 H), 6,51/6,47 (d/d, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,05-0,6 (m, 16 H), 3,48/3,43 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 1,43 (d, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,4, 121,1/121, 102,3/102,2, 46,4, 42,6/42,4, 41/40,6, 23,1.

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

Usando el **Procedimiento General 15** empezando a partir de la **Preparación R3bs** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3e** como base libre. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_4$: 528,2485; encontrado 529,2567 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,17/8,13 (s/s, 1 H), 7,87/7,86 (d/d, 1 H), 7,83/7,8 (d/d, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,26-6,99 (m, 5 H), 6,71/6,68 (d/d, 1 H), 6,6 (d, 1 H), 4,85 (brs, 1 H), 4,12-0,75 (m, 16 H), 3,21/3,15 (t/t, 1 H), 2,86 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,4, 142, 122,2, 107,9, 107,1, 103,9/103,8, 46,4/46,3, 43,4/42,9.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2g** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3g** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{27}H_{33}N_5O_3$: 475,2583; encontrado 476,2668 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,26/8,78 (brd+brq, 2 H), 8,12-6,38 (m, 8 H), 4,05-0,62 (m, 23 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2h** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3h**. HRMS calculado para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489,274; encontrado 490,2796 (forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,92 (vbrs, 2 H), 8,06/8,01 (s/s, 1 H), 7,43/7,4 (d/d, 1 H), 7,34-7,08 (m, 5 H), 6,53/6,49 (d/d, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,08-0,55 (m, 16 H), 3,47/3,42 (m/m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,5/2,38 (m+m, 4 H), 1,82 (m, 2 H)

^{13}C-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,6/147,5, 122/121,9, 102,5/102,4, 48,5, 42,6/42,5, 41/40,6, 31, 14,8

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2k** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3k** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 532,3162; encontrado 267,1658 [forma $(M+2H)^{2+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 10,87/10,67 (brs, 1 H), 9,29/8,8 (brq+brd, 2 H), 8,13/8,08 (s, 1 H), 7,35-7,11 (m, 5 H), 7,14/7,12 (d, 1 H), 6,57/6,53 (d, 1 H), 4,82 (brs, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 4,08-2,61 (m, 16 H), 2,78 (d, 3 H), 2,47-1,96 (m, 4 H), 1,95-0,59 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2m** como reactivo, se obtuvo la

Preparación R3m como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{27}H_{31}N_5O_3$: 473,2427; encontrado 474,2502 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,32/8,83 (brd+brq, 2 H), 8,12/8,06 (s, 1 H), 7,33-7,12 (m, 12 H), 7,33-7,12 (m, 5 H), 7,22/7,2 (d, 1 H), 6,55/6,51 (d, 1 H), 5/4,98 (d, 2 H), 3,44/3,43 (t, 1 H), 1,92-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2n** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3n** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{37}N_5O_3$: 491,2896; encontrado 492,2963 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,3/8,81 (brd+brq, 2 H), 8,07/8,01 (s, 1 H), 7,33-7,12 (m, 5 H), 7,15/7,13 (d, 1 H), 6,49/6,46 (d, 1 H), 4,05-2,61 (m, 14 H), 2,12 (m, 1 H), 1,92-0,61 (m, 6 H), 0,84/0,83 (d, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2o** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3o** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: 517,2301; encontrado 518,2386 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,67 (brq+brd, 2 H), 8,16-6,55 (m, 8 H), 5,15-0,6 (m, 20 H), 4,87 (brs, 1 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2p** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3p** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_5O_3$: 499,2395; encontrado 500,2485 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,8 (brd+brq,, 2 H), 8,12/8,07 (s/s, 1 H), 7,36-7,11 (m, 5 H), 7,18/7,17 (d/d, 1 H), 6,57/6,53 (d/d, 1 H), 6,39 (tm, 1 H), 4,6 (m, 2 H), 4,07-0,6 (m, 16 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1

H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 125,2, 114,4, 102,9/102,8, 46,1, 42,6/42,4, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2q** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3q** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489,2740; encontrado 490,2817 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,68 (brq+brd, 2 H), 8,06/8 (s, 1 H), 7,34-7,1 (m, 5 H), 7,23/7,21 (d, 1 H), 6,5/6,46 (d, 1 H), 4,07-2,6 (m, 14 H), 1,92-0,63 (m, 7 H), 0,54-0,35 (m, 4 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2r** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3r** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 503,2896; encontrado 504,2957 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,45/8,92 (brq+brd), 8,09/8,03 (s, 1 H), 7,34-7,08 (m, 5 H), 7,15/7,13 (d, 1 H), 6,47/6,44 (d, 1 H), 4,19-2,59 (m, 15 H), 2,02-0,56 (m, 12 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2s** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3s** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{33}N_5O_3$: 487,2583; encontrado 488,2657 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,8 (brd+brq, 2 H), 8,09/8,03 (s, 1 H), 7,34-7,11 (m, 5 H), 7,15/7,14 (d, 1 H), 6,51/6,47 (d, 1 H), 5,5 (m, 1 H), 4,9 (m, 2 H), 4,88 (s, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 4,06-2,63 (m, 12 H), 1,94-0,6 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2t** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3t** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{40}N_6O_3$: 520,3162; encontrado 261,1666 [forma $(M+2H)^{2+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 10,53 (brs, 1 H), 9,33/8,83 (brs+brm, 2 H), 8,13/8,07 (s/s, 1 H), 7,36-7,14 (m, 5 H), 7,23/7,21 (d/d, 1 H), 6,53/6,5 (d/d, 1 H), 4,2 (m, 2 H), 4,06-0,55 (m, 16 H), 3,48/3,43 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 2,72/2,71 (s/s, 6 H), 2,17 (m, 2 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,9/147,8, 124,4/124,3, 102,4, 54,4, 42,6/42,4, 42,5, 42, 41/40,6, 25,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2u** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3u** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{31}FN_5O_3$: 468,2411; encontrado 482,2555 [forma $(M+H)^{+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,71 (m+m, 2 H), 8,08/8,03 (s, 1 H), 7,34-7,11 (m, 5 H), 7,2/7,18 (d, 1 H), 6,53/6,49 (d, 1 H), 4,82 (brs, 1 H), 4,76 (dt, 2 H), 4,44 (dt, 2 H), 4,11-2,6 (m, 12 H), 1,95-0,6 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2v** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3v** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{38}N_6O_3$: 506,3005; encontrado 254,1581 [forma $(M+2H)^{2+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 10,48 (brs, 1 H), 9,27/8,8 (brs+brm, 2 H), 8,16/8,11 (s/s, 1 H), 7,37-7,16 (m, 5 H), 7,25 (d, 1 H), 6,57/6,54 (d/d, 1 H), 4,9 (vbrs, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,13-0,55 (m, 16 H), 3,51 (m, 2 H), 3,48/3,43 (brm/brm, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,8/2,79 (d/d, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,1, 124,4, 103, 55,9, 42,9, 42,6/42,4, 41/40,6, 39,6.

Preparación R3w: 3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil] piperidin-4-il}metil)-7-(2-hidroxietil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2w** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3w**.

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,05/7,99 (s/s, 1 H), 7,27-7,02 (m, 5 H), 7,16/7,14 (d/d, 1 H), 6,47/6,45 (d/d, 1 H), 4,94/4,93 (t/t, 1 H), 4,83/4,8 (s/s, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 4,06-0,72 (m, 16 H), 3,71 (m, 2 H), 3,2/3,15 (m/m, 1 H), 2,86 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (100 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,4, 125,1, 101,8/101,7, 60,6, 47,3, 46,5/46,4, 43,4.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2x** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3x** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,2350; encontrado 560,2418 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,04/8,63 (brd+brq, 2 H), 8,07/8,02 (s, 1 H), 7,44-7,07 (m, 9 H), 7,26/7,24 (d, 1 H), 6,54/6,5 (d, 1 H), 5,34/5,33 (s, 2 H), 4,81 (brs, 1 H), 4,04-2,61 (m, 12 H), 1,92-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2y** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3y** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,2350; encontrado 560,2432 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,1/8,67 (brd+brq, 2 H), 8,09/8,03 (s, 1 H), 7,4-7,08 (m, 9 H), 7,29/7,27 (d, 1 H), 6,55/6,52 (d, 1 H), 5,35/5,34 (s, 2 H), 4,83 (brs, 1 H), 4,05-2,62 (m, 12 H), 1,91-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2z** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3z** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2740; encontrado 526,2822 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,31/8,82 (brd+brq, 2 H), 8,1/8,05 (s, 1 H), 7,36-7,09 (m, 10 H), 7,25/7,22 (d, 1 H), 6,53/6,5 (d, 1 H), 5,34/5,33 (s, 2 H), 4,05-2,63 (m, 12 H), 1,92-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aa** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3aa** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,2350; encontrado 560,2429 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,12/8,68 (brd+brq, 2 H), 8,07/8,01 (s, 1 H), 7,54-6,76 (m, 9 H), 7,2/7,18 (d, 1 H), 6,56/6,55 (d, 1 H), 5,44/5,43 (s, 2 H), 4,86/4,85 (s, 1 H), 4,06-2,61 (m, 12 H), 1,91-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ac** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ac** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_6$: 601,2900; encontrado 602,2960 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,55/9,01 (brq+brd, 2 H), 8,16/8,12 (s, 1 H), 7,54/7,51 (d, 1 H), 7,36-7,14 (m, 5 H), 7,01/6,99 (s, 2 H), 6,7/6,67 (d, 1 H), 4,95 (brs, 1 H), 4,1-2,61 (m, 12 H), 3,83 (s, 6 H), 3,7 (s, 3 H), 1,98-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ad** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ad** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_3Cl_2$: 579,1804; encontrado 580,1891 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,06/8,65 (brd+brq, 2 H), 8,18/8,14 (s, 1 H), 7,98/7,97 (d, 2 H), 7,71/7,68 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,34-7,14 (m, 5 H), 6,77/6,73 (d, 1 H), 4,88 (brs, 1 H), 4,12-2,62 (m, 12 H), 1,96-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ae** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ae** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575,2299; encontrado 576,2382 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,83 (brs, 2 H), 8,15/8,1 (s, 1 H), 7,64/7,62 (d, 1 H), 7,51/7,5 (t, 1 H), 7,36/7,34 (t, 1 H), 7,36-7,12 (m, 5 H), 7,09 (t, 1 H), 6,74/6,7 (d, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,11-2,62 (m, 12 H), 3,85 (s, 3 H), 1,94-0,62 (m, 6 H).

Preparación R3af: 7-(3,5-dimetoxifenil)-3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2af** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3af** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571,2795; encontrado 572,2881 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,68 (brq+brd, 2 H), 8,12/8,07 (s, 1 H), 7,57/7,55 (d, 1 H), 7,34-7,13 (m, 5 H), 6,93/6,91 (d, 2 H), 6,71/6,67 (d, 1 H), 6,56/6,55 (t, 1 H), 4,86 (brs, 1 H), 4,09-2,62 (m, 12 H), 3,81 (s, 6 H), 1,94-0,64 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ag** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ag** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}Cl_2N_5O_3$: 579,18042; encontrado 580,1870 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,71 (brq+brd, 2 H), 8,2-7,79 (m, 3 H), 8,17/8,13 (s, 1 H), 7,65/7,63 (d, 1 H), 7,35-7,12 (m, 5 H), 6,76/6,72 (d, 1 H), 4,85 (brs, 1 H), 4,11-2,61 (m, 12 H), 1,95-0,6 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ah** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ah** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_3FCl$: 563,2100; encontrado 564,2181 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,08/8,66 (brm/brm, 2 H), 8,16/8,12 (s, 1 H), 7,98/7,97 (dd, 1 H), 7,82-7,72 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,65/7,63 (d, 1 H), 7,33-7,26 (m, 2 H), 7,26-7,2 (m, 2 H), 7,17 (brt, 1 H), 6,77/6,73 (d, 1 H), 4,86 (vbrs, 1 H), 4,12-0,58 (, 16 H), 4,05/3,94/3,67 (d/s, 2 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158,3, 157,7, 148,7/148,6, 146,7/146,6, 131,6, 129/128,9, 128,3/128,1, 127,7, 124,1, 121, 112,7, 109,3/109,2, 104,5, 69,4, 53,6/53,3.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ai** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ai** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575,2230; encontrado 576,2382 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,89 (brs, 2 H), 8,14/8,06 (s, 1 H), 7,62/7,6 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,51/7,5 (d, 1 H), 7,38/7,36 (dd, 1 H), 7,35-7,13 (m, 5 H), 6,75/6,71 (d, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,11-2,6 (m, 12 H), 3,93 (s, 3 H), 1,95-0,6 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aj** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3aj** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}FN_5O_4$: 559,2595; encontrado 560,2638 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,7 (brd+brq, 1+1 H), 8,12/8,07 (s/s, 1 H), 7,55/7,53 (d/d, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,39 (m, 2 H), 7,35-7,14 (m, 5 H), 7,28 (m, 2 H), 6,73/6,69 (d/d, 1 H), 4,65-0,6 (m, 16 H), 3,91 (s, 3 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,4/148,3, 124,8/124,7, 116,8, 116,6, 110,8, 103,7, 56,8, 42,6/42,5, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ak** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ak** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571,2795; encontrado 572,2892 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,69 (brd+brq, 2 H), 8,09/8,04 (s, 1 H), 7,48/7,46 (d, 1 H), 7,35-7,06 (m, 8 H), 6,69/6,68 (d, 1 H), 4,86 (brs, 1 H), 4,11-2,6 (m, 12 H), 3,81 (s, 6 H), 1,96-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2am** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3am** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2734; encontrado 526,2816 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,31/8,82 (brd+brq, 2 H), 8,11/8,06 (s, 1 H), 7,6/7,58 (m, 2 H), 7,49/7,46 (d, 1 H), 7,35/7,34 (m, 2 H), 7,32-7,11 (m, 5 H), 6,71/6,67 (d, 1 H), 4,81 (brs, 1 H), 4,11-2,61 (m, 12 H), 2,37 (s, 3 H), 1,94-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2an** como reactivo, se obtuvo la

Preparación R3an como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_6O_3$: 536,2536; encontrado 537,2599 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,19/8,73 (brd+brq, 2 H), 8,18/8,14 (s/s, 1 H), 8,12-8 (m, 4 H), 7,71/7,69 (d/d, 1 H), 7,35-7,13 (m, 5 H), 6,8/6,76 (d/d, 1 H), 4,85 (vbrs, 1 H), 4,15-0,6 (m, 16 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ao** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ao** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_3F_3$: 579,2457; encontrado 580,2529 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,7 (brs+brs, 2 H), 8,17/8,12 (s/s, 1 H), 8,05/8,04 (d/d, 2 H), 7,94/7,93 (d/d, 2 H), 7,68/7,66 (d/d, 1 H), 7,35-7,12 (m, 5 H), 6,79/6,75 (d/d, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 4,2-0,59 (m, 16 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ap** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ap** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_3$: 561,2551; encontrado 562,2636 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,11/8,68 (brd+brq, 2 H), 8,14/8,09 (s, 1 H), 7,93/7,91 (m, 2 H), 7,76/7,75 (m, 2 H), 7,62/7,6 (d, 1 H), 7,34-7,12 (m, 5 H), 7,13 (t, 1 H), 6,77/6,73 (d, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,11-2,61 (m, 12 H), 1,93-0,64 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2aq** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3aq** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2787 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,74 (brd+brq, 1+1 H), 8,11/8,06 (s/s, 1 H), 7,67/7,65 (dm/dm, 2 H), 7,51/7,48 (d/d, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,34-7,1 (m, 5 H), 6,72/6,68 (d/d, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,08-0,61 (m, 16 H), 3,48/3,43 (m/m, 1 H), 3,21 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,3/148,2, 127,8, 124,4, 124,2, 103,8, 62,8, 42,6/42,5, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ar** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ar** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; encontrado 546,2288 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,38/8,87 (brs, 2 H), 8,24-6,62 (m, 12 H), 4,13-0,58 (m, 18 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2as** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3as** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_5O_3F$: 529,2489; encontrado 530,2563 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,05/8,64 (brd+brq, 2 H), 8,11/8,06 (s, 1 H), 7,76/7,75 (m, 2 H), 7,52/7,5 (d, 1 H), 7,41/7,4 (m, 2 H), 7,34-7,13 (m, 5 H), 6,73/6,69 (d, 1 H), 4,84 (brs, 1 H), 4,1-2,65 (m, 12 H), 1,95-0,63 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2at** como reactivo, se obtuvo la

Preparación R3at como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554,3005; encontrado 555,3076 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,15/8,71 (brd+brq, 2 H), 8,07/8,02 (s, 1 H), 7,52 (brm, 2 H), 7,41/7,38 (d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 6,99 (brs, 2 H), 6,68/6,64 (d, 1 H), 4,07-2,62 (m, 12 H), 2,99 (s, 6 H), 1,93-0,64 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ax** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ax** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2782 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,74 (brd+brq, 2 H), 8,09/8,04 (s, 1 H), 7,63-7,55 (m, 2 H), 7,44/7,42 (d, 1 H), 7,33-7,12 (m, 5 H), 7,12-7,06 (m, 2 H), 6,69/6,65 (d, 1 H), 4,85 (brs, 1 H), 4,07-2,63 (m, 12 H), 3,82/3,75 (s, 3 H), 1,95-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ay** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ay** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595,2407; encontrado 596,2494 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,08/8,66 (brs, 2 H), 8,13/8,08 (s, 1 H), 7,93-7,53 (m, 4 H), 7,59/7,57 (d, 1 H), 7,36-7,12 (m, 5 H), 6,75/6,72 (d, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,14-2,59 (m, 12 H), 1,95-0,63 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2az** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3az** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617,3002; encontrado 618,3083 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,12/8,68 (brs+brs, 2 H), 8,08/8,03 (s, 1 H), 7,6/7,58 (m, 2 H), 7,51-7,11 (m,

10 H), 7,45/7,42 (d, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 6,69/6,65 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 4,1-2,6 (m, 12 H), 1,95-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ba** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ba** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; encontrado 532,2361 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,05/8,68 (brs+brs, 2 H), 8,14/8,1 (s, 1 H), 7,53/7,51 (d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 7,16/7,15 (d, 1 H), 6,77/6,76 (m, 1 H), 6,71/6,67 (d, 1 H), 4,88/4,87 (s, 1 H), 4,09-2,62 (m, 12 H), 2,46 (d, 3 H), 1,92-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bb** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bb** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{30}ClN_5O_3S$: 551,1758; encontrado 552,1844 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,06/8,76 (brs+brs, 2 H), 8,21/8,16 (s/s, 1 H), 7,71/7,68 (d/d, 1 H), 7,32/7,31 (d/d, 1 H), 7,32-7,12 (m, 5 H), 7,15/7,14 (d/d, 1 H), 6,76/6,73 (d/d, 1 H), 4,1-0,58 (m, 16 H), 3,47/3,41 (m/m, 1 H), 3,21 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 149,2/149,1, 125,6, 123,6, 117,6/117,5, 104,9, 42,6/42,5, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bc** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bc** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_5$: 569,2638; encontrado 570,2709 [forma

$(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,42/8,89 (brd+brq, 2 H), 8,11/8,06 (s, 1 H), 7,44/7,41 (d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 7,23/7,22 (d, 1 H), 7,15/7,13 (dd, 1 H), 7/6,99 (d, 1 H), 6,67/6,63 (d, 1 H), 4,35-4,26 (m, 4 H), 4,09-2,62 (m, 12 H), 1,94-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bd** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bd** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}N_5O_5$: 555,2482; encontrado 570,2709 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,21/8,78 (brs+brs, 2 H), 8,1/8,05 (s, 1 H), 7,44/7,42 (d, 1 H), 7,35-7,11 (m, 5 H), 7,3/7,28 (d, 1 H), 7,14/7,13 (dd, 1 H), 7,07/7,06 (d, 1 H), 6,68/6,64 (d, 1 H), 6,12 (s, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 4,09-2,62 (m, 12 H), 1,95-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2be** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3be** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561,2740; encontrado 562,2831 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,72 (brd+brq, 2 H), 8,3-7,54 (m, 7 H), 8,16/8,11 (s, 1 H), 7,67/7,65 (d, 1 H), 7,35-7,13 (m, 5 H), 6,79/6,75 (d, 1 H), 4,89 (brs, 1 H), 4,12-2,65 (m, 12 H), 1,96-0,65 (m, 6 H).

Preparación R3bf: 3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]
piperidin-4-il}metil)-7-(3-metilfenil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bf** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bf**. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2740; encontrado 526,2825 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,69 (brq+brd, 2 H), 8,11/8,06 (s, 1 H), 7,57-7,11 (m, 10 H), 6,71/6,67

(d, 1 H), 4,2-2,62 (m, 12 H), 1,94-0,59 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bg** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bg** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$: 579,2457; encontrado 580,2509 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,74 (brd+brq, 2 H), 8,19/8,17 (m, 1 H), 8,17/8,13 (s, 1 H), 8,09/8,07 (dm, 1 H), 7,86-7,74 (m, 2 H), 7,7/7,67 (d, 1 H), 7,35-7,11 (m, 5 H), 6,78/6,74 (d, 1 H), 4,78 (brs, 1 H), 4,11-2,6 (m, 12 H), 1,94-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bh** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bh** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{36}H_{45}N_7O_3$: 623,3584; encontrado 624,3656 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,37/11,6 (brs, 2 H), 9,33/8,83 (brd+brq, 2 H), 8,18/8,12 (s, 1 H), 8,04-7,5 (m, 5 H), 7,35-7,13 (m, 5 H), 6,75/6,72 (d, 1 H), 4,6-2,6 (m, 22 H), 2,79 (s, 3 H), 1,98-0,66 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bi** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bi** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2769 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,98/8,72 (brs+brs, 2 H), 8,1/8,05 (s/s, 1 H), 7,69-7,33 (m, 4 H), 7,51/7,48 (d/d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 6,73/6,69 (d/d, 1 H), 5,36 (t, 1 H), 4,59 (d, 2 H), 4,15-0,61 (m, 16 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bj** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bj** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_5O_3Cl$: 545,2194; encontrado 546,2277 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,17/8,72 (brd+brq, 2 H), 8,15/8,11 (s, 1 H), 7,94-7,45 (m, 4 H), 7,63/7,6 (d, 1 H), 7,34-7,12 (m, 5 H), 6,75/6,71 (d, 1 H), 4,88 (brs, 1 H), 4,13-2,62 (m, 12 H), 1,95-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bk** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bk**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}FN_5O_3$: 529,2489; encontrado 530,2571 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9/8,61 (brd+brq, 1+1 H), 8,14/8,09 (s/s, 1 H), 7,76-7,23 (m, 4 H), 7,62/7,6 (d/d, 1 H), 7,34-7,13 (m, 5 H), 6,75/6,71 (d/d, 1 H), 4,14-0,6 (m, 16 H), 3,47/3,42 (m/m, 1 H), 3,2 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,6/148,5, 124,2, 104,3/104,2, 42,6/42,5, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bl** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bl** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554,3005; encontrado 555,3086 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,23/8,76 (brd+brq, 1+1 H), 8,1/8,05 (s/s, 1 H), 7,51/7,49 (d/d, 1 H), 7,37 (brt, 1 H), 7,33-7,13 (m, 5 H), 7,18-6,76 (brd, 3 H), 6,7/6,66 (d/d, 1 H), 4,09-0,61 (m, 16 H), 3,47/3,43 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,98 (s, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 130,2, 124,7, 103,6/103,5, 42,6/42,5, 41,1, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bm** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bm** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596,3111; encontrado 597,3187 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,22/8,75 (brd+brq, 1+1 H), 8,1/8,06 (s/s, 1 H), 7,52/7,49 (d/d, 1 H), 7,38/7,37 (t/t, 1 H), 7,33-7,13 (m, 5 H), 7,23/7,21 (brs/brs, 1 H), 7,14/7,12 (d/d, 1 H), 7 (brd,, 1 H), 6,7/6,66 (d/d, 1 H), 4,09-0,62 (m, 16 H), 3,76 (m, 4 H), 3,47/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,19 (m, 4 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 130,1, 124,7/124,6, 115,3, 114,2, 111,3/111,2, 103,6/103,5, 66,5, 48,7, 42,6, 41/40,5.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bo** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bo** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; encontrado 542,2762 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,21/8,75 (brd+brq, 2 H), 8,12/8,01 (s, 1 H), 7,56/7,54 (d, 1 H), 7,49-6,96 (m, 9 H), 6,72/6,68 (d, 1 H), 4,84 (brs, 1 H), 4,16-2,62 (m, 12 H), 1,95-0,63 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bp** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bp** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595,2407; encontrado 596,2491 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,87 (brs, 2 H), 8,16/8,11 (s, 1 H), 7,9/7,88 (brs, 1 H), 7,85/7,84 (dm, 1 H), 7,7/7,69 (t, 1 H), 7,66/7,63 (d, 1 H), 7,43 (dm, 1 H), 7,34-7,11 (m, 5 H), 6,77/6,73 (d, 1 H), 4,87/4,86 (s, 1 H),

4,12-2,62 (m, 12 H), 1,97-0,61 (m, 6 H).

<u>Preparación R3bq</u>: 7-[3-(benciloxi)fenil]-3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bq** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bq** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617,3002; encontrado 618,3051 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,24/8,77 (brd+brq, 2 H), 8,12/8,08 (s, 1 H), 7,56/7,53 (d, 1 H), 7,51-7,03 (m, 14 H), 6,72/6,68 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,09-2,63 (m, 12 H), 1,94-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2br** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3br** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_3$: 526,2692; encontrado 527,2764 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,43/8,91 (brq+brd, 2 H), 8,26/8,25 (dm, 1 H), 8,25/8,2 (s, 1 H), 7,92/7,9 (d, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,34-7,11 (m, 5 H), 7,26 (m, 1 H), 6,73/6,69 (d, 1 H), 4,12-2,63 (m, 12 H), 2,53/2,52 (s, 3 H), 1,95-0,64 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bs** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bs** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; encontrado 543,2698 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,95 (brs, 2 H), 8,8/6,81 (dd, 1 H), 8,23/8,18 (s, 1 H), 8,08/8,07 (dd, 1 H), 8/7,98 (d, 1 H), 7,93/7,92 (t, 1 H), 7,35-7,1 (m, 5 H), 6,75/6,72 (d, 1 H), 4,14-2,62 (m, 12 H), 3,95/3,94 (s, 3 H), 1,96-0,62 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bt** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bt** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561,2740; encontrado 562,2827 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,8 (brq+brd, 2 H), 8,17-6,74 (m, 15 H), 4,82 (brs, 1 H), 4,26-0,57 (m, 18 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2bu** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3bu** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511,2583; encontrado 512,2675 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,1/8,67 (brd+brd, 2 H), 8,11/8,06 (s/s, 1 H), 7,75-7,38 (m, 5 H), 7,54/7,52 (d/d, 1 H), 7,34-7,12 (m, 5 H), 6,73/6,69 (d/d, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,13-0,62 (m, 16 H), 3,47/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,3/148,2, 124,5/124,4, 103,9/103,8, 42,6/42,5, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ca** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ca** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2612 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,07/8,65 (brd+brq, 2 H), 8,56/8,55 (dm, 1 H), 8,48/8,46 (dm, 1 H), 8,22/8,17 (s, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,94/7,92 (d, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,33-7,12 (m, 5 H), 6,75/6,71 (d, 1 H), 4,9 (s, 1 H), 4,15-2,63 (m, 12 H), 1,92-0,65 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cb** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cb**. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,261 [forma (M+H)].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,35/8,85 (brd+brq, 1+1 H), 9,1/9,09 (d/d, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 8,2/8,15 (s/s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69/7,67 (d/d, 1 H), 7,34-7,16 (m, 5 H), 6,81/6,77 (d/d, 1 H), 4,1-0,6 (m, 16 H), 3,49/3,43 (m/m, 1 H), 3,23 (m, 1 H)

^{13}C-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,9/148,8, 146,5, 143,4, 133,6/133,5, 125,4, 124, 104,8/104,7, 42,6/42,4, 41/40,6

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cc** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cc** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517,2148; encontrado 518,2231 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,15/8,7 (brd+brq, 1+1 H), 8,18/8,13 (s/s, 1 H), 7,62/7,59 (d/d, 1 H), 7,45/7,44 (dd, 1 H), 7,4/7,39 (d/d, 1 H), 7,32-7,11 (m, 5 H), 7,09/7,08 (dd, 1 H), 6,74/6,7 (d/d, 1 H), 4,89 (brs, 1 H), 4,1-0,6 (m, 16 H), 3,47/3,42 (m/m, 1 H), 3,21 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,9/148,8, 126,1, 124,6, 122,9, 119,3/119,2, 104,5/104,4, 42,6/42,5, 41/40,6.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cd** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cd**. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2609 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,46/8,94 (brs+brq, 1+1 H), 9 (dm, 2 H), 8,74 (m, 2 H), 8,4/8,36 (s/s, 1 H), 8,05/8,03 (d/d, 1 H), 7,38-7,17 (m, 5 H), 6,95/6,92 (d/d, 1 H), 4,16-0,56 (m, 16 H), 3,5/3,44 (m/m, 1 H), 3,24 (m, 1 H)

^{13}C-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 149,8, 144,4, 123,2/123,1, 117,8, 107,4/107,3, 42,6/42,4, 41,1/40,6

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cf** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cf** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517,2148; encontrado 518,2233 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,29/8,8 (brd+brq, 2 H), 8,17/8,12 (s, 1 H), 7,97-7,66 (m, 3 H), 7,62/7,6 (d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 6,71/6,67 (d, 1 H), 4,91 (brs, 1 H), 4,12-2,63 (m, 12 H), 1,94-0,63 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cg** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cg** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515,2645; encontrado 516,2728 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,3/8,81 (brq+brd), 8,19/8,14 (s, 1 H), 7,85 (brs, 1 H), 7,68 (brs, 1 H), 7,6/7,57 (d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 6,68/6,64 (brs, 1 H), 4,14-2,63 (brs, 12 H), 3,77 (s, 3 H), 1,95-0,63 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ch** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ch** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515,2645; encontrado 516,2716 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,25/8,78 (brd+brq,, 2 H), 8,3/8,29 (s/s, 1 H), 8,15/8,1 (s/s, 1 H), 7,94/7,92 (d/d, 1 H), 7,47/7,44 (d/d, 1 H), 7,33-7,11 (m, 5 H), 6,68/6,64 (d/d, 1 H), 4,15-0,6 (m, 16 H), 3,9 (s, 3 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ci** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ci**. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$: 551,2457; encontrado 552,254 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,2/8,78 (brs+brs, 2 H), 8,87/8,85 (d, 1 H), 8,43/8,41 (d, 1 H), 8,2/8,15 (s, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,61/7,59 (d, 1 H), 7,34-7,13 (m, 5 H), 6,74/6,7 (d, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 4,1-2,63 (m, 12 H), 1,92-0,63 (m, 6 H).

<u>Preparación R3cj</u>: 3-({4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-(pirimidin-2-il)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2cj** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cj** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_7O_3$: 513,2488; encontrado 257,6326 [forma $(M+2H)^{2+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,24/8,77 (brd+brq, 2 H), 8,96/8,95 (brd, 1 H), 8,18/8,13 (brs, 1 H), 7,87/7,79 (d, 1 H), 7,55 (t, 1 H), 7,34-7,13 (m, 5 H), 6,76/6,72 (d, 1 H), 4,87 (brs, 1 H), 4,13-2,61 (m, 12 H), 1,93-0,63 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ck** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3ck** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{27}H_{30}N_6O_3S$: 518,2100; encontrado 519,2181 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,3/8,81 (brd/brq, 2 H), 8,35/8,31 (s, 1 H), 7,91/7,89 (d, 1 H), 7,7/7,69 (d, 1 H), 7,65/7,64 (d, 1 H), 7,33-7,12 (m, 5 H), 6,81/6,77 (d, 1 H), 4,14-2,61 (m, 12 H), 1,95-0,6 (m, 6 H).

<u>Preparación R3cn</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3S,4S)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y (3*S*,4*S*)-4-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (en lugar de la **Preparación R1f**) como reactivos, se obtuvo la **Preparación R3cn** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_3$: 447,227; encontrado 448,2365 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,34/8,83 (brs/brd, 2 H), 8,83 (brm, 1H), 8,34/8,30 (s/s, 1H), 8,14/8,12 (d/d, 1H), 7,40-7,09 (m, 5H), protones alifáticos: 4,13-0,52 (8xCH_2), 3,49/3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).

^{13}C-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 150,3/150,2, 149,8, 136,1, 129,3, 42,6/42,4, 41,0/40,5.

<u>Preparación R3co</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3co** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_3$: 447,227; encontrado 448,2365 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,34, 8,83 (brs+brs, 2 H), 8,83 (brs, 1H), 8,34/8,30 (s/s, 1H), 8,14/8,12 (d/d, 1H), 7,40-7,09 (m, 5H), protones alifáticos: 4,13-0,52 (8xCH_2), 3,49/3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).

^{13}C-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 150,3/150,2, 149,8, 136,1, 129,3, 42,6/42,4, 41,0/40,5.

<u>Preparación R3cp</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cp** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$: 452,1882; encontrado 453,1933 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,23/8,76 (brs/brm, 2 H), 8,83 (brs, 1H), 8,26/8,21 (s/s, 1H), 7,61/7,59 (d/d, 1H), 7,43/7,39 (d/d, 1H) 7,34-7,15 (m, 5H) 4,93/4,92 (s/s, 1H) 4,04, 3,93/ 3,75 (d+d/s, 2H) 4,00-2,60 (m, 4H) 3,48/3,42 (m/m, 1H) 3,41-2,98 (m, 2H) 3,33-3,00 (m, 2H) 3,21 (m, 1H) 1,94-1,80 (m, 2H) 1,51-0,57 (m, 4H).

^{13}C-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 124,8, 122,5/122,4, 47,7/47,2, 42,7, 42,6/42,5, 41,1/40,4, 26,6/26,4.

<u>Preparación R3cq</u>: 6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d*] pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cq** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{28}ClN_5O_3$: 481,1881; encontrado 482,1949 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13, 8,69 (brs+brm, 2H), 8,33/8,28 (s/s, 1H), 8,18/8,17 (d/d, 1H), 7,93/7,91 (d/d, 1H), 7,38-7,19 (m, 5H), 4,09 (brm, 1H), 4,05, 3,97/3,75 (d+d/s, 2H), 4,00-2,61 (m, 4H), 3,40-2,99 (brm, 4H), 3,48/3,40 (m/m, 1H), 3,22 (m, 1H) 1,95-1,80 (m, 2H), 1,52-0,52 (m, 4H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 150,8/150,7, 139,9, 130,4, 42,6/42,5, 41,1/40,5.

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

y

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

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

Preparación R3cr: HRMS calculado para $C_{26}H_{31}N_5O_4$: 477,2376; encontrado 478,2458 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,17, 8,72 (brs+brm, 2H) 8,22/8,17 (s/s, 1H) 8,02/8,00 (d/d, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,31/7,29 (d/d, 1H), 4,06, 3,93/3,77, 3,74 (d+d/d+d, 2H), 4,00-2,60 (m, 4H), 3,99/3,96 (s/s, 3H), 3,48/3,42 (m, 1H), 3,34-2,98 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,52-0,57 (m, 4H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 148,2/148,1, 139,5, 119,1, 54,2, 42,6/42,4, 41,1/40,5.

Preparación R3cs: HRMS calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_4$: 463,222; encontrado 464,2312 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 11,67 (vbrs, 1H), 9,11, 8,68 (brs+brs, 2H), 8,08/8,04 (s/s, 1H), 7,75/7,73 (d/d, 1H), 6,83/6,81 (d/d, 1H), 7,36-7,18 (m, 5H), 4,89 (vbrs, 1H), 4,00-2-60 (m, 4H), 3,99, 3,93/3,74, 3,70 (d+d/d+d, 2H), 3,48/3,41 (m, 1H), 3,34-3,01 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,51-0,48 (m, 4H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 146,2/146,1, 140,3, 129,4, 42,6/42,5, 41,0/40,6.

<u>Preparación R3ct</u>: 6-(bencilamino)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

El producto crudo resultante (187 mg, 0,283 mmoles) se agitó en disolución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mmoles) y PDO (3 ml) a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R3ct** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_3$: 552,2849; encontrado 277,1497 [forma $(M+2H)^{2+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,37/8,86 (m/m, 2 H), 8,31-7,12 (m, protones aromáticos, 13 H), 4,78-0,49 (m, protones alifáticos, 20 H).

<u>Preparación R3cu</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona

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

El producto crudo resultante (187 mg, 0,283 mmoles) se agitó en disolución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mmoles) y PDO (3 ml) a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar la **Preparación R3cu** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 292,1552 [forma $(M+2H)^{2+}$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,33/8,83 (brt/brd, 2 H), 8,23/8,18 (s/s, 1 H), 7,91 (vbrs, 1 H), 7,35-7,15 (m, 5 H), 7,34 (d/d, 2 H), 7,27 (brm, 1 H), 6,92/6,91 (d/d, 2 H), 4,62/4,59 (s/s, 2 H), 4,08-0,54 (m, protones alifáticos, 8 H), 3,73 (s, 3 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,21 (m, 1 H).

<u>Preparación R3cv</u>: 6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3-fenil-6*H*-triazolo[4,5-*d*] pirimidin-7-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cv** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{28}H_{31}N_7O_3$: 513,2488; encontrado 514,2576 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,28/8,79 (brd+brq, 2 H), 8,5/8,47 (s, 1 H), 8,06-7,54 (m, 5 H), 7,4-7,19 (m, 5 H), 4,98/4,96 (brs, 1 H), 4,17-2,6 (m, 12 H), 1,96-0,53 (m, 6 H).

<u>Preparación R3cw</u>: 1-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 9-fenil-1*H*-purin-6-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cw** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2616 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,25/8,77 (brd+brq, 2 H), 8,52/8,5 (s, 1 H), 8,28/8,23 (s, 1 H), 7,82-7,46 (m, 5 H), 7,37-7,18 (s, 5 H), 4,91 (brs, 1 H), 4,14-2,63 (m, 12 H), 1,96-0,58 (m, 6 H).

<u>Preparación R3cx</u>: 5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 1-fenil-5*H*-pirazolo[3,4-*d*] pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cx** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; encontrado 513,2627 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,22/8,76 (brs+brs, 2 H), 8,39/8,36 (s, 1 H), 8,34/8,3 (s, 1 H), 8,09-7,38 (m, 5 H), 7,36-7,16 (m, 5 H), 4,94/4,93 (s, 1 H), 4,12-2,59 (m, 12 H), 1,95-0,58 (m, 6 H).

<u>Preparación R3cy</u>: 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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-bromo-3*H*-pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cy** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{24}H_{28}BrN_5O_3$: 513,1376; encontrado 514,1462 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,25/8,77 (brs+brs, 2 H), 8,03/8 (s, 1 H), 7,33-7,1 (m, 5 H),

7,03/6,99/6,77/6,75 (d, 2 H), 4,93/4,91 (s, 1 H), 4,02-2,61 (m, 12 H), 1,94-0,5 (m, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 154, 120,9, 102,9.

<u>Preparación R3cz</u>: 6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3-fenil-6*H*-isotiazolo[4,5-*d*] pirimidin-7-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3cz** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_3S$: 529,2148; encontrado 530,2223 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (400 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,37/8,86 (brs+brs, 2 H), 8,49/8,46 (s, 1 H), 8,43 (m, 2 H), 7,62-7,5 (m, 3 H), 7,39-7,13 (m, 5 H), 5,06/5,03 (s, 1 H), 4,2-2,6 (m, 12 H), 1,98-0,52 (m, 6 H).

<u>Preparación R3da</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-cloro-3*H*-tieno[3,4-*d*] pirimidin-4-ona como reactivo, sin la etapa de desprotección, el compuesto protegido con Boc resultante reaccionó con ácido fenilborónico usando el **Procedimiento General 9**. El producto fenilado crudo resultante se desprotegió según la Etapa 2 del **Procedimiento General 5** para proporcionar la **Preparación R3da** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_4O_3S$: 528,2195; encontrado 529,2265 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,14/8,7 (brq+brd, 2 H), 8,51/8,47 (s, 1 H), 8,05/8,04 (m, 2 H), 8,03/7,98 (s, 1 H), 7,52-7,33 (m, 3 H), 7,32-7,1 (m, 5 H), 4,9/4,88 (s, 1 H), 4,02-2,61 (m, 12 H), 1,93-0,58 (m, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158, 143,5, 134, 127,4.

<u>Preparación R3db</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-fenil-3,5-dihidropirrolo [3,2-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3db** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511,2583; encontrado 512,2647 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 12,35/12,3 (d, 1 H), 9,26/8,79 (brs+brs, 2 H), 8,1/8,05 (s, 1 H), 8,1/8,08 (m,

2 H), 7,92/7,9 (d, 1 H), 7,43-7,08 (m, 8 H), 4,92/4,91 (s, 1 H), 4,07-2,62 (m, 12 H), 1,97-0,63 (m, 6 H).

<u>Preparación R3dc</u>: 7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 7-cloro-3*H*-tieno[3,4-*d*] pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dc** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S$: 486,1492; encontrado 487,1544 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,16/8,71 (brd+brq, 2 H), 8,44/8,4 (s, 1 H), 8,01/7,96 (s, 1 H), 7,34-7,15 (m, 5 H), 4,87/4,85 (s, 1 H), 4-2,59 (m, 12 H), 1,93-0,52 (m, 6 H).

<u>Preparación R3dd</u>: 6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3-fenil-6*H*-isoxazolo[4,5-*d*] pirimidin-7-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dd** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_4$: 513,2376; encontrado 514,2451 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,13/8,76 (brs+brs, 2 H), 8,44/8,4 (s, 1 H), 8,33-8,26 (m, 2 H), 7,67-7,59 (m, 3 H), 7,39-7,18 (m, 5 H), 4,99/4,97 (s, 1 H), 4,19-2,62 (m, 12 H), 1,95-0,52 (m, 6 H).

<u>Preparación R3de</u>: 5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 1-(4-metoxifenil)-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3de** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; encontrado 543,2711 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,11/8,69 (brs+brm, 2 H), 8,34/8,3 (s/s, 1 H), 8,29/8,25 (s/s, 1 H), 7,9/7,86 (dm/dm, 2 H), 7,37-7,16 (m, 5 H), 7,13/7,12 (m/m, 2 H), 4,91 (brs, 1 H), 4,13-0,53 (m, 16 H), 3,81 (s, 3 H), 3,48/3,42 (m/m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 152,6/152,5, 136,3/136,2, 123,8, 114,9/114,8, 55,9, 42,6/42,5, 41,1/40,5.

<u>Preparación R3df</u>: 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

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 como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3df** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}N_6O_5$: 570,2591; encontrado 571,2663 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,16/8,74 (brs+brs, 2 H), 8,3/8,26 (s, 1 H), 8,29/8,23 (s, 1 H), 7,53/7,52 (d, 1 H), 7,48/7,47 (dd, 1 H), 7,36-7,15 (m, 5 H), 7,04 (d, 1 H), 4,92/4,9 (s, 1 H), 4,35-4,26 (m, 4 H), 4,1-2,6 (m, 12 H), 1,94-0,58 (m, 6 H).

<u>Preparación R3dg</u>: 6-cloro-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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2ah** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dg** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{30}N_5O_3FCl_2$: 597,171; encontrado 598,1772 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 8,07/8,03 (s, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,3-7,09 (m, 5 H), 6,87/6,84 (s, 1 H), 4,81/4,79 (s, 1 H), 4,06-2,51 (m, 12 H), 1,68-0,74 (m, 6 H).

<u>Preparación R3dh</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2de** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dh** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; encontrado 526,2827 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,14/8,69 (brs+brs, 2 H), 7,95/7,9 (s, 1 H), 7,61-7,37 (m, 5 H), 7,36-7,15 (m, 5 H), 6,45/6,42 (q, 1 H), 4,84/4,83 (s, 1 H), 4,06-2,61 (m, 12 H), 2,19/2,17 (d, 3 H), 1,95-0,6 (m, 6 H).

<u>Preparación R3di</u>: 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-metil-pirimido[4,5-b]indol-4-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2df** como reactivo, se obtuvo la

Preparación R3di como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499,2583; encontrado 500,2677 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,19/8,74 (brq+brd, 2 H), 8,38/8,33 (s, 1 H), 8,07/8,02 (dm, 1 H), 7,66/7,65 (dm, 1 H), 7,43/7,42 (m, 1 H), 7,37-7,12 (m, 5 H), 7,32 (m, 1 H), 4,9 (brs, 1 H), 4,21-2,62 (m, 12 H), 3,87/3,86 (s, 3 H), 1,95-0,64 (m, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 158, 152,7, 137,2, 122, 99.

Preparación R3dj: 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-6,8-dimetilpirimido[5,4-*b*]indolizin-4(3*H*)-ona

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2dg** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dj** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{29}H_{34}N_6O_3$: 514,2692; encontrado 515,2757 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6): δ ppm 9,25/8,77 (brq+brd, 2 H), 8,18/8,13 (s, 1 H), 7,34-7,1 (m, 5 H), 6,94/6,9 (s, 1 H), 6,71/6,7 (q, 1 H), 4,9 (brs, 1 H), 4,13-2,6 (m, 12 H), 2,47/2,45 (d, 3 H), 2,45/2,44 (s, 3 H), 1,95-0,62 (m, 6 H).

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 159,3, 152,6, 140,4, 139, 127,9, 115,4, 108,8, 91,4.

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2dh** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dk** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; encontrado 546,2277 [forma $(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 9,15/8,71 (brd+brq, 2 H), 8,05/8 (s, 1 H), 7,64-7,41 (m, 5 H), 7,37-7,18 (m, 5 H), 6,83/6,8 (s, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,07-2,61 (m, 12 H), 1,94-0,61 (m, 6 H).

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R2di** como reactivo, se obtuvo la **Preparación R3dl** como sal de HCl. HRMS calculado para $C_{25}H_{30}IN_5O_3$: 575,1393; encontrado 576,1455 [forma

$(M+H)^+$].

^{1}H-RMN (500 MHz, MSM-d6) δ ppm 8,02/7,97 (s/s, 1 H), 7,28-7,02 (m, 5 H), 6,84/6,83 (s/s, 1 H), 4,16-0,65 (m, 16 H), 3,65/3,64 (s/s, 3 H), 3,21/3,16 (m/m, 1 H), 2,88 (m, 1 H)

^{13}C-RMN (125 MHz, MSM-d6) δ ppm 147,9/147,8, 111,7/111,6, 80,7/80,6, 46,2, 43,2/42,8, 33,1

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

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

El producto epóxido bruto se hizo reaccionar con la **Preparación R2bu** según el **Procedimiento General 5**.

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

El producto bruto se desprotegió según la Etapa 2 del **Procedimiento General 5** para proporcionar la **Preparación R3dm**. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}F_2N_5O_3$: 547,2394; encontrado 548,2454 y 548,2490 (dos diastereómeros) [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 9,24/8,82 (m+m, 2 H), 8,19-8,09 (4*s, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,6-7,5 (4*d, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34-7,16 (m, 5 H), 6,79-6,67 (4*d, 1 H), 6,08 (brs, 1 H), 4,74-2,35 (m, 12 H), 2,06-1,1 (m, 4 H)

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

Se disolvió yoduro de trimetil-sulfoxonio (1,11 g, 5 mmoles) en MSM abs. (10 ml) después se añadió dispersión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 200 mg, 5 mmoles) secuencialmente y se agitó durante 20 minutos a r.t. Se añadió disolución de 3,3-difluoro-4-oxo-

piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (783 mg, 3,33 mmoles) en MSM (5 ml, abs.) a la mezcla y se agitó durante 15 horas a r.t. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo-agua (40 ml) y se extrajo con DEE (4 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó.

El producto epóxido bruto se hizo reaccionar con la **Preparación R2ax** según el **Procedimiento General 5**.

La sal de HCl bruta resultante se hizo reaccionar con ácido trans-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico según el **Procedimiento General 7**.

El producto bruto se desprotegió según la Etapa 2 del **Procedimiento General 5** para proporcionar la **Preparación R3dn**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}F_2N_5O_4$: 577,2501; encontrado 578,2547 y 578,2572 (dos diastereómeros) [forma $(M+H)^+$].

^{1}H RMN (500 MHz, MSM-d_6): δ ppm 9,13/8,74 (m+m, 2 H), 8,16-8,05 (4*s, 1 H), 7,63-7,54 (m, 2 H), 7,48-7,41 (4*d, 1 H), 7,36-7,16 (m, 5 H), 7,14-7,06 (m, 2 H), 6,74-6,63 (4*d, 1 H), 6,17-5,95 (brs, 1 H), 4,69-2,77 (m, 12 H), 3,82/3,81 (s, 3 H), 2,05-1,15 (m, 4 H)

EJEMPLOS

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo según el **Procedimiento General 5** con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1**. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,2739; encontrado 526,2815 [forma $(M+H)^+$].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ah** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 12**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}ClFN_7O_4S$: 767,2457; encontrado 768,2552 [forma $(M+H)^+$].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ao** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 22**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2887 [forma $(M+H)^+$].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 28)**

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

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

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

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

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-fluorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 31)**

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3at** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 32**. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_3S$: 742,3414; encontrado 743,3467 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 33)**

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 34)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 35)**

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

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

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 37)**

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 38)**

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

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

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

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

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

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

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 42)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-4-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 42**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2885 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 43)**

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 44)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 45)**

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 46)**

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

▪ **4-({(3R,4R)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 47)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 48)**

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

▪ **5-({(3R,4R)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 49)**

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

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

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 51)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 52)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 53)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 54)**

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

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

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 56)**

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

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 57)**

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

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

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

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 59)**

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

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 60)**

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3az** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 61**. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_4S$: 805,3410; encontrado 403,6767 [forma $(M+2H)^{2+}$].

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

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 62**. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_5S$: 821,3359; encontrado 822,3433 [forma $(M+H)^+$].

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de 3-({4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo según el **Procedimiento General 5** con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y la **Preparación R2b**) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 63**. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,2984 [forma $(M+H)^+$].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bb** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 75**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_7O_3S_2Cl$:739.2166; encontrado 740,2222 [forma $(M+H)^+$].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 81)**

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

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

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

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

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

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

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

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

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bi** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 85**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_5S$:745,3046; encontrado 746,313 [forma $(M+H)^+$].

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

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

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(3-clorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 87)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 93)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bm** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 93**. HRMS calculado para $C_{44}H_{48}N_8O_5S$: 800,3468; encontrado 801,3546 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 94)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bo** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 94**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_5S$: 745,3046; encontrado 746,3117 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 95)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bo** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 95**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}BrN_6O_4S$: 716,1780; encontrado 717,1825 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 96)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bp** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 96**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2878 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 97)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bp** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 97**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_5S$: 799,2764; encontrado 800,2856 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[3-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 98)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bq** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 98**. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_5S$: 821,3359; encontrado 822,343 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[3-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 99)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bq** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 99**. HRMS calculado para $C_{47}H_{47}N_7O_4S$: 805,3410; encontrado 806,3484 forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 100)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bs** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 100**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$:730,3049; encontrado 731,3128 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 101)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bs** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 101**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_5S$: 746,2998; encontrado 747,308 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 102)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 102**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_3$: 601,3053; encontrado 602,3155 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 103)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 103**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_6O_3SBr$: 686,1675; encontrado 687,1743 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 104)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 3-bromo-5-(clorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 104**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}BrN_6O_3$: 680,2111; encontrado 681,2179 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 105)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 105**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3$: 602,3005; encontrado 603,3085 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 106)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** e hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 106**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3$: 602,3005; encontrado 603,3062 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 107)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)-1-metil-pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 107**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3$: 605,3115; encontrado 606,3188 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 108)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** e hidrocloruro de 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 108**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3021 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 109)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 109** como resultado de una deshalogenación durante el acoplamiento de Suzuki. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_3S$: 608,2567; encontrado 609,265 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 110)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-5-metil-oxazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 110**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3016 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 111)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 111**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_3S$: 608,2567; encontrado 609,2651 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 112)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-5-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 112**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2783 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 113)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 3-(clorometil)isoxazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 113**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4$: 592,2798; encontrado 593,2864 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 114)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 5-(clorometil)-3-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 114**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3046 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 115)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-4-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 115**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2782 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 116)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 5-(clorometil)-2,4-dimetil-tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 116**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2942 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 117)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-4,5-dimetil-tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 117**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2965 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 118)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)-5-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 118**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3009 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 119)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 5-(clorometil)-1-metil-pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 119**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3$: 605,3115; encontrado 606,3186 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 120)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 3-(clorometil)-5-metil-isoxazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 120**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3011 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 121)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)-2-metil-tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 121**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2799 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 122)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 122**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_7O_3$: 627,2958; encontrado 628,3026 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 123)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 5-(bromometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 123**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_7O_3$: 627,2958; encontrado 628,3025 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 124)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)oxazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 124**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4$: 592,2797852; encontrado 593,2876 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 125)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** e hidrobromuro de 5-(bromometil)-2-metil-piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 125**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_3$: 616,3162; encontrado 617,3241 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3S,4S)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-etil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 126)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de 7-etil-3-({4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (que se obtuvo según el **Procedimiento General 5** con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y la **Preparación R2c**) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 126**. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 553,3053; encontrado 554,312 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-etil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 127)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3c** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 127**. HRMS calculado para $C_{33}H_{39}N_5O_3$: 553,3053; encontrado 554,3122 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 128)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3c** y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 128**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}FN_5O_3$: 571,2959; encontrado 572,3022 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 129)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3c** y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 129**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}FN_5O_3$: 571,2959; encontrado 572,3037 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(2-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 130)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3c** y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 130**. HRMS calculado para $C_{34}H_{41}N_5O_3$: 567,3209; encontrado 568,327 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 131)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cc** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 131**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_3S_2$: 705,2556; encontrado 706,262 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 132)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cc** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 132**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S_2$: 721,2505; encontrado 722,2596 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 133)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cf** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 133**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S_2$: 721,2505; encontrado 722,2570 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 134)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cg** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 134**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_3S$: 703,3053; encontrado 352,6599 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 135)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cg** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 135**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_4S$: 719,3002; encontrado 360,6580 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 136)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ch** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 136**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_3S$: 703,3053; encontrado 704,3095 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 137)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ch** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 137**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_4S$: 719,3002; encontrado 720,3059 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 138)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ci** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 138**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}F_2N_9O_3S$: 739,2864; encontrado 740,2936 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 139)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ci** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 139**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}F_2N_9O_4S$: 755,2814; encontrado 756,287 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 140)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ck** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 140**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_8O_3S_2$: 706,2509; encontrado 707,257 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 141)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ck** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 141**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_8O_4S_2$: 722,2457; encontrado 723,2535 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 142)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3m** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 142**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_7O_3S$: 661,2835; encontrado 662,2896 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 143)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3o** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 143**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrF_3N_6O_3S$: 692,1392; encontrado 693,1452 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(buta-2,3-dien-1-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 144)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3s** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 144**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_3S$: 675,2991; encontrado 676,3089 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-clorobencil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 145)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3x** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 145**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_3S$: 747,2758; encontrado 374,6462 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(3-clorobencil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 146)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3y** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 146**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}ClN_7O_3S$: 747,2758; encontrado 374,645 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-bencil-3-[(1-{[1-bencil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 147)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de 7-bencil-3-({4-hidroxi-1-[3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona racémica (que se obtuvo según el **Procedimiento General 5** con 4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico y 7-bencil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 147**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_5O_3$: 615,3209; encontrado 616,3308 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-bencil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 148)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3z** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 148**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 357,6653 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 149)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ac** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 149**. HRMS calculado para $C_{44}H_{47}N_7O_{7S}$: 817,3257; encontrado 818,3322 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3,5-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 150)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ad** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 150**. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}N_7O_4SCl_2$: 795,2161; encontrado 796,225 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-cloro-5-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 151)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ae** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 151**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_7O_5SCl$: 791,2657; encontrado 792,2736 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 152)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3af** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 152**. HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_6S$: 787,3152; encontrado 788,3224 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 153)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ag** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 153**. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}Cl_2N_7O_4S$: 795,2161; encontrado 796,2221 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 154)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ah** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 154**. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}ClFN_7O_4S$: 779,2457; encontrado 780,2528 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 155)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ai** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 155**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}ClN_7O_5S$: 791,2657; encontrado 792,2735 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 156)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3aj** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 156**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}FN_7O_5S$: 775,2952; encontrado 776,3023 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 157)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ak** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 157**. HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_6S$: 787,3152; encontrado 394,6638 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 158)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ao** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 158**. HRMS calculado para $C_{42}H_{40}F_3N_7O_4S$: 795,2814; encontrado 796,2886 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 159)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ap** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 159**. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}F_2N_7O_4S$: 777,2909; encontrado 778,2984 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 160)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3az** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 160**. HRMS calculado para $C_{48}H_{47}N_7O_5S$: 833,3359; encontrado 834,3447 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 161)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 161**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2754 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 162)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 162**. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4S$: 574,2362; encontrado 575,2434 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 163)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 163**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2593 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 164)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 164**. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_{4S}$: 574,2362; encontrado 575,2437 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bencil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 165)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bencil-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 165**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2897 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(2-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 166)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 166**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 568,2904 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(3-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 167)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 167**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 668,2916 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(4-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 168)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 168**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 568,2919 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 169)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 169**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; encontrado 572,266 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 170)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 170**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; encontrado 572,265 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(4-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 171)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 171**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; encontrado 572,267 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 172)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 172**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,27 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 173)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 173**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,254 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 174)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 174**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2668 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 175)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 175**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2917 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 176)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 176**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1358; encontrado 638,1430 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1-bencil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 177)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-bencilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 177**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3184 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-5-fenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 178)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-metil-5-fenil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 178**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3183 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 179)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 179**. HRMS calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; encontrado 543,2711 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 180)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 180**. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4$: 556,2798; encontrado 557,2862 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 181)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-(3-piridilmetil)pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 181**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 317,6602 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 182)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(2-amino-4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 182**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 326,638 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 183)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metil-5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 183**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2676; encontrado 651,2752 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3S,4S)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 184)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de 3-({4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]piperidin-4-il}metil)-7-metil-3*H*,4*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo según el

Procedimiento General 5 con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y la **Preparación R2b**) y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 184**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2591 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-nitro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 185)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1p** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 185**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_6S$: 681,2369; encontrado 682,2432 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1-etenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 186)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-vinilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 186**. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_4$: 568,2798; encontrado 569,2884 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[1-(prop-2-en-1-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 187)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-alilpirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 187**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 583,3039 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 188)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-metilindol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 188**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3033 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 189)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromo-1-metil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 189**. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}BrN_6O_4$: 634,1903; encontrado 635,1981 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 190)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 190**. HRMS calculado para $C_{33}H_{33}F_2N_5O_6$: 633,2399; encontrado 634,2475 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(1H-indol-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 191)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1*H*-indol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 191**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4$: 592,2798; encontrado 593,2881 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (EJEMPLO 192)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 192**. HRMS calculado para $C_{40}H_{48}N_6O_6$: 708,3635; encontrado 709,3717 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 193)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-acetil-3,4-dihidro-2*H*-quinolina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 193**. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_5$: 650,3217; encontrado 651,3306 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-bromopiridin-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 194)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromopiridina-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 194**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1821 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 195)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromopiridina-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 195**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1824 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 196)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromopiridina-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 196**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1827 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromo-3-fluorotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 197)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 197**. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}BrFN_5O_4S$: 655,1264; encontrado 656,1341 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 198)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 6-bromopiridina-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 198**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrN_6O_4$: 632,1747; encontrado 633,1822 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(1H-benzotriazol-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 199)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1*H*-benzotriazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 199**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}N_8O_4$: 594,2703; encontrado 595,2782 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[trans-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona, diastereoisómero 1 (EJEMPLO 200)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 200** como diastereoisómero puro después de purificación en LC preparativa (columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MCN, isocrático 37%). HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_5O_4$: 593,3002; encontrado 594,3082 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-bromobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 201)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-bromobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 201**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}BrN_5O_4$: 631,1794; encontrado 632,1873 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[trans-2-fenilciclopropil]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona, diastereoisómero 2 (EJEMPLO 202)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido *trans*-2-fenilciclopropanocarboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 202** como diastereoisómero puro después de purificación en LC preparativa (columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MCN, isocrático 37%). HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_5O_4$: 593,3002; encontrado 594,3084 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(3-nitrobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 203)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-nitrobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 203**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}N_6O_6$: 598,2539; encontrado 599,2625 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-benzoil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 204)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 204**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 553,2689; encontrado 554,2782 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-etinilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 205)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-etinilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 205**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_4$: 577,2689; encontrado 578,2776 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 206)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 206**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 207)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(trifluorometil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 207**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}F_3N_5O_4$: 621,2563; encontrado 622,265 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzonitrilo (EJEMPLO 208)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-cianobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 208**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4$: 578,2642; encontrado 579,272 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(3-metoxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 209)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metoxibenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 209**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583,2795; encontrado 584,2889 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(3-fenoxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 210)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-fenoxibenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 210**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_5O_5$: 645,2951; encontrado 646,3025 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-terc-butilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 211)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-*terc*-butilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 211**. HRMS calculado para $C_{36}H_{43}N_5O_4$: 609,3315; encontrado 610,3382 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-bromo-2-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofeno-3-carbonitrilo (EJEMPLO 212)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-ciano-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 212**. HRMS calculado para $C_{31}H_{31}BrN_6O_4S$: 662,1311; encontrado 663,1384 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 213)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido quinolina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 213**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4$: 604,2798; encontrado 605,2872 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 214)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 214**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2822 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 215)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 215**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4S$: 599,2567; encontrado 600,2645 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 216)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 216**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4S$: 613,2723; encontrado 614,2805 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 217)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-1-metil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 217**. HRMS calculado para $C_{31}H_{35}N_6O_4Br$: 634,1903; encontrado 637,1959 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(3-fenilciclobutil)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 218)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-fenilciclobutanocarboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 218**. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_5O_4$: 607,3159; encontrado 608,3236 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-etoxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 219)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-etoxibenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 219**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_5$: 597,2951; encontrado 598,3032 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 220)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 220**. HRMS calculado para $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 651,3533; encontrado 652,3604 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(propan-2-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 221)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-isopropilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 221**. HRMS calculado para $C_{35}H_{41}N_5O_4$: 595,3159; encontrado 596,3251 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 222)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 222**. HRMS calculado para $C_{37}H_{44}N_6O_4$: 636,3424; encontrado 637,3504 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[3-(dimetilamino)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 223)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(dimetilamino)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 223**. HRMS calculado para $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596,3111; encontrado 597,3194 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(morfolin-4-il)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 224)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-morfolinobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 224**. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_5$: 638,3217; encontrado 639,3282 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 225)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-metilsulfonil-3,4-dihidro-2*H*-quinolina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 225**. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_6O_6S$: 686,2886; encontrado 687,2962 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(piperidin-1-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 226)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(1-piperidil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 226**. HRMS calculado para $C_{37}H_{44}N_6O_4$: 636,3424; encontrado 637,3483 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (EJEMPLO 227)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 227**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3162 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{3-[(dimetilamino)metil]benzoil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 228)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(dimetilaminometil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 228**. HRMS calculado para $C_{35}H_{42}N_6O_4$: 610,3268; encontrado 611,335 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1-etenil-1H-indol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 229)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1t** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 229**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4$: 618,2955; encontrado 619,3002 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromo-1-etenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 230)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1u** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 230**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}BrN_6O_4$: 646,1903; encontrado 647,1989 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2-acetilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 231)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-acetilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 231**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_5$: 595,2795; encontrado 596,2861 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-4,5-diyodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 232)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1h** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 232**. HRMS calculado para $C_{30}H_{30}FI_2N_5O_4S$: 829,0092; encontrado 830,0159 [forma $(M+H)^+$].

▪ **2-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 233)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 233**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2823 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-4-yodo-5-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 234)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1i** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 234**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}FIN_5O_4S$: 717,1282; encontrado 718,1352 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-bromo-1-etenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 235)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1v** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 235**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}BrN_6O_4$: 646,1903; encontrado 647,198 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-cloro-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 236)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-cloro-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 236**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}ClN_5O_4S$: 607,2020; encontrado 608,2107 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-amino-4-(metilsulfonil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 237)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-amino-4-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 237**. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_6S_2$: 652,2137; encontrado 653,2224 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-yodo-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 238)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-yodo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 238**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}IN_5O_4S$: 699,1376; encontrado 700,145 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromo-3-cloro-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 239)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-cloro-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 239**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}BrClN_5O_4S$: 685,1125; encontrado 686,1217 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({1-[(metilsulfanil)metil]-1H-pirrol-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 240)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-(metilsulfanilmetil)pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 240**. HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_4S$: 602,2675; encontrado 603,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(quinoxalin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 241)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido quinoxalina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 241**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4$: 605,2750; encontrado 606,2831 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-indol-6-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 242)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-metilindol-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 242**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4$: 606,2955; encontrado 607,3035 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(5-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 243)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-oxo-1-fenil-pirrolidina-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 243**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3129 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (EJEMPLO 244)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-*terc*-butoxicarbonil-2,3-dihidro-1*H*-quinoxalina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 244**. HRMS calculado para $C_{39}H_{47}N_7O_6$: 709,3588; encontrado 710,3667 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (EJEMPLO 245)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-2*H*-quinolina-7-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 245**. HRMS calculado para $C_{40}H_{48}N_6O_6$: 708,3635; encontrado 709,3715 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(hidroxiacetil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 246)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(2-cloroacetil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 246**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_6$: 611,2744; encontrado 612,2817 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-bromotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 247)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 247**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1359; encontrado 638,1428 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 248)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 248**. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}BrN_6O_4S$: 638,1311; encontrado 639,1389 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromotiofen-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 249)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiofeno-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 249**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1359; encontrado 638,1438 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromotiofen-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 250)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 250**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}BrN_5O_4S$: 637,1359; encontrado 638,1443 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-etoxi-N-(4-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}bencil)propanamida (EJEMPLO 251)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-[(3-etoxipropanoilamino)metil]benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 251**. HRMS calculado para $C_{38}H_{46}N_6O_6$: 682,3479; encontrado 683,3559 [forma $(M+H)^+$].

▪ **(4-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}bencil)carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 252)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 252**. HRMS calculado para $C_{38}H_{46}N_6O_6$: 682,3479; encontrado 683,3567 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-cloro-5-yodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 253)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1j** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 253**. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}ClIN_5O_4S$: 719,0830; encontrado 720,0905 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-acetilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 254)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-acetilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 254**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_5$: 595,2795; encontrado 596,2875 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzaldehído (EJEMPLO 255)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-formilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 255**. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_5$: 581,2638; encontrado 582,271 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-etenilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 256)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-vinilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 256**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_4$: 579,2845; encontrado 580,2931 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-etilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 257)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-etilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 257**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3077 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(metilsulfonil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 258)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metilsulfonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 258**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_6S$: 631,2465; encontrado 632,2549 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 259)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1w** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 259**. HRMS calculado para $C_{30}H_{30}Cl_2FN_5O_4S$: 645,1379; encontrado 646,1449 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de terc-butilo (EJEMPLO 260)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-*terc*-butoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 260**. HRMS calculado para $C_{37}H_{43}N_5O_6$: 653,3214; encontrado 654,3298 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-cloro-3-fluoro-4-metiltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 261)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1l** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 261**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}ClFN_5O_4S$: 625,1926; encontrado 626,1997 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2,4-bis(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 262)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2,4-bis(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 262**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_4S$: 742,3049; encontrado 743,3126 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 263)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-cloro-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 263**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}ClN_7O_4S$: 685,2238; encontrado 686,2299 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-cloro-2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 264)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 264**. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}ClN_6O_5S$: 624,1921; encontrado 625,2 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-bromo-2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 265)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromo-2-metoxi-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 265**. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}BrN_6O_5S$: 668,1417; encontrado 669,1494 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}quinazolin-4(3H)-ona (EJEMPLO 266)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-oxo-3*H*-quinazolina-6-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 266**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_5$: 621,2699; encontrado 622,2775 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 267)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(2-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 267**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2603 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (EJEMPLO 268)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 1-oxo-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolina-7-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 268**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5$: 622,2903; encontrado 623,2977 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-5-yodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 269)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1g** como reactivos, se obtuvo EL **EJEMPLO 269**. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}N_5O_4FSI$: 703,1125; encontrado 704,1203 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-cloro-2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 270)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-cloro-2-(2-oxo-1-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 270**. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}ClN_7O_5S$: 687,2031; encontrado 688,2081 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 271)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-metil-2-(2-piridilmetil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 271**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2862 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-2,3-diona (EJEMPLO 272)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2,3-dioxoindolina-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 272**. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_6$: 622,2539; encontrado 623,2633 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(hidroximetil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 273)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(hidroximetil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 273**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583,2795; encontrado 584,2875 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(2-hidroxibenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 274)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-hidroxibenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 274**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_5$: 569,2638; encontrado 570,2727 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-cloro-4-(dimetilamino)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 275)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-cloro-4-(dimetilamino)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 275**. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}ClN_6O_4S$: 636,2286; encontrado 637,2358 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromo-4-metoxitiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 276)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metoxi-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 276**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}BrN_5O_5S$: 667,1464; encontrado 668,153 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4,5-dibromotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 277)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4,5-dibromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 277**. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}Br_2N_5O_4S$: 715,0463; encontrado 716,053 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 278)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-oxoindano-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 278**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_5$: 607,2795; encontrado 608,2871 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 279)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-oxoisoindolina-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 279**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5$: 608,2747; encontrado 609,2814 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 280)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-cloro-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 280**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_7O_5SCl$: 701,2187; encontrado 702,2257 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridina-3-carboxilato de metilo (EJEMPLO 281)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-metoxicarbonilpiridina-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 281**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_6O_6$: 612,2697; encontrado 613,2776 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(2-hidroxietil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 282)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-(2-hidroxietil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 282**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_5$: 597,2951; encontrado 598,3031 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(metilsulfanil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 283)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metilsulfanilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 283**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4S$: 599,2567; encontrado 600,2656 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 284)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-cianopiridina-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 284**. HRMS calculado para $C_{32}H_{33}N_7O_4$: 579,2594; encontrado 580,2682 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-5-nitrobenzoato de metilo (EJEMPLO 285)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-metoxicarbonil-5-nitro-benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 285**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_8$: 656,2595; encontrado 657,2679 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (EJEMPLO 286)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3,5-bis(metoxicarbonil)benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 286**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_8$: 669,2798; encontrado 670,2847 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-bromo-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 287)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-bromo-5-metoxicarbonil-benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 287**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}BrN_5O_6$: 689,1849; encontrado 690,1936 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benceno-1,3-dicarboxilato de terc-butil metilo (EJEMPLO 288)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-terc-butoxicarbonil-5-metoxicarbonil-benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 288**. HRMS calculado para $C_{39}H_{45}N_5O_8$: 711,3268; encontrado 712,3342 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 289)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 289**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_{4S}$: 636,2519; encontrado 637,2597 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(5-metiltiofen-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 290)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ba** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 290**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S_2$: 747,2662; encontrado 748,2743 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 291)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bb** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 291**. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}ClN_7O_4S_2$: 767,2115; encontrado 768,2171 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 292)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bc** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 292**. HRMS calculado para $C_{43}H_{43}N_7O_6S$: 785,2996; encontrado 786,307 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 293)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bd** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 293**. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_6S$: 771,2839; encontrado 772,2895 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 294)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bg** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 294**. HRMS calculado para $C_{42}H_{40}F_3N_7O_4S$: 795,2814; encontrado 796,2883 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 295)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bi** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 295**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3124 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 296)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bp** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 296**. HRMS calculado para $C_{42}H_{40}N_7O_5F_3S$: 811,2764; encontrado 812,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[3-(benciloxi)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 297)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bq** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 297**. HRMS calculado para $C_{48}H_{47}N_7O_5S$: 833,3359; encontrado 834,3436 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metilpiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 298)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3br** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 298**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_4S$: 742,3049; encontrado 743,313 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 299)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bs** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 299**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_5S$: 758,2998; encontrado 759,3062 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-cloro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 300)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 4-cloro-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 300**. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_7O_5SCl$: 763,2344; encontrado 764,242 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3S,4S)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 301)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona (que se obtuvo según el **Procedimiento General 5** con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y la **Preparación R2bu**) y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 301**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 364,6536 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 302)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 2-bromopiridina-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 302**. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}N_6O_4Br$: 694,1903; encontrado 695,1969 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 303)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 5-bromopiridina-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 303**. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}N_6O_4Br$: 694,1903; encontrado 695,1974 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 304)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 304**. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_4S$: 622,2362; encontrado 623,2429 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 305)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido tiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 305**. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_4S$: 622,2362; encontrado 623,2434 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 306)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 4-metil-2-morfolino-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 306**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_5S$: 721,3046; encontrado 722,311 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 307)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 307**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2595 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 308)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 2-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 308**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2582 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 309)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 2-clorotiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 309**. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}ClN_6O_4S$: 656,1973; encontrado 657,2041 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 310)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 1-metilindol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 310**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_6O_4$: 668,3111; encontrado 669,3183 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-5-fenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 311)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 1-metil-5-fenil-pirrol-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 311**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_6O_4$: 694,3268; encontrado 695,3331 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 312)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 3-metoxicarbonilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 312**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_5O_6$: 673,2900; encontrado 674,2969 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridina-3-carboxilato de metilo (EJEMPLO 313)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 5-metoxicarbonilpiridina-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 313**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_6O_6$: 674,2853; encontrado 675,291 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridina-2-carboxilato de metilo (EJEMPLO 314)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 2-metoxicarbonilpiridina-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 314**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_6O_6$: 674,2853; encontrado 675,2914 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 315)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 315**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2903 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 316)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 316**. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4S$: 588,2519; encontrado 589,2601 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 317)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 317**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2749 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 318)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 318**. HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4S$: 588,2519; encontrado 589,259 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bencil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-etil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 319)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-bencil-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 319**. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_4S$: 678,2988; encontrado 679,3065 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(2-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 320)**

Usando el Procedimiento General 6 empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 320**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3088 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(3-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 321)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 3-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 321**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3075 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(4-metilbenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 322)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 4-metilbenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 322**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002; encontrado 582,3073 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 323)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 323**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}FN_5O_4$: 585,2751; encontrado 586,282 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 324)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 3-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 324**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}FN_5O_4$: 585,2751; encontrado 586,2827 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-(4-fluorobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 325)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 4-fluorobenzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 325**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}FN_5O_4$: 585,2751; encontrado 586,2846 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-fluorobencil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 326)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 326**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2738; encontrado 683,2804 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 327)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 327**. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_4S$: 678,2988; encontrado 679,3069 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 328)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 328**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2755 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 329)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 329**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2855 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 330)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 330**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,269 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo**
[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 331)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 331**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2738; encontrado 683,2823 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 332)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ca** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 332**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2970 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 333)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cg** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 333**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_9O_4S$: 731,3002; encontrado 732,3086 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 334)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ch** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 334**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_9O_4S$: 731,3002; encontrado 732,3083 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 335)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ci** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 335**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}F_2N_9O_4S$: 767,2814; encontrado 768,2908 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(pirimidin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 336)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cj** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 336**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_9O_4S$: 729,2845; encontrado 730,2922 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1,3-tiazol-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 337)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ck** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 337**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_8O_4S_2$: 734,2457; encontrado 735,2523 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metilpiperidin-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 338)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3k** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 338**. HRMS calculado para $C_{41}H_{48}N_8O_4S$: 748,3519; encontrado 375,1823 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(prop-2-in-1-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 339)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3m** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 339**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S$: 689,2784; encontrado 690,2847 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-5-yodotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 340)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3o** y la **Preparación R1g** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 340**. HRMS calculado para $C_{31}H_{30}F_4IN_5O_4S$: 771,0999; encontrado 772,1074 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(buta-2,3-dien-1-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 341)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3s** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 341**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_7O_4S$: 703,2941; encontrado 704,3008 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 342)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3b** y cloruro de 5-bromotiofeno-2-sulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 342**. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}BrN_5O_5S_2$: 673,1028; encontrado 674,1114 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-bromofenil)sulfonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 343)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3b** y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 343**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}BrN_5O_5S$: 667,1464; encontrado 668,153 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 344)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y cloruro de bencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 344**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_5O_5S$: 651,2515; encontrado 652,2577 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 345)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ag** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo EL **EJEMPLO 345**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}Cl_2N_7O_3S$: 767,2212; encontrado 768,2266 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 346)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3am** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 346**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3224 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 347)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ar** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 347**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_4SCl$: 761,2551; encontrado 762,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 348)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 348**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3117 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 349)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 349**. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}BrN_6O_4S$: 652,1467; encontrado 653,1548 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 350)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3b** y cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 350**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5S_2$: 686,2345; encontrado 687,2389 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 351)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3b** y cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 351**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_5S_2$: 687,2298; encontrado 344,6232 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 352)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3b** y cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 352**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_5S_2$: 688,2250; encontrado 689,2304 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 353)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3b** y cloruro de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 353**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_8O_5S_2$: 690,2407; encontrado 691,2481 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 354)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 354**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_8O_4S$: 638,2424; encontrado 639,25 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 355)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 355**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,254 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 356)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 356**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,252 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 357)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 357**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_4S$: 640,2580; encontrado 641,268 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 358)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 358**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2807 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 359)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 359**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2807 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(5-feniltiofen-2-il)metil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 360)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 360**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_3S$: 621,2773; encontrado 622,2859 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 361)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 361**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_7O_3S$: 625,2835; encontrado 626,2919 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 362)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 362**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2592 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)tiofen-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 363)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 363**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,2761 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 364)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 364**. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_8O_4S$: 654,2737; encontrado 655,2814 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 365)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 365**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_8O_3S$: 626,2787; encontrado 627,2871 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-5-fenil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 366)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 366**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 367)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 367**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2794 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 368)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 368**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2727 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 369)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 369**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 370)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 370**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 653,2632 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 371)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 371**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_3S$: 624,2631; encontrado 625,2706 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 372)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiazol-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 372**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2723 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 373)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 373**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,2747 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-cloro-3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 374)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1k** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 374**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}ClFN_6O_4S$: 702,2191; encontrado 703,2273 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 375)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1i** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 375**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,28 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 376)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 376**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,2737 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 377)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-ilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 377**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_8O_3S$: 624,2631; encontrado 625,2697 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 378)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 378**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_3S$: 623,2679; encontrado 624,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 379)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 379**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_3S$: 622,2726; encontrado 623,2816 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 380)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 380**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_8O_3S$: 626,2787; encontrado 627,2861 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 381)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 5-bromo-2-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 381**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2912 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 382)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 382**. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_4S$: 667,2940; encontrado 668,3009 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 383)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 383**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,291 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 384)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 384**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2864 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 385)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 385**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,286 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 386)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofen-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 386**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2762 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 387)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 387**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2976 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 388)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 388**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 327,1501 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,3'-bitiofen-5-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 389)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 389**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_5O_3S_2$: 627,2338; encontrado 628,2426 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 390)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 390**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_3S$: 636,2883; encontrado 637,2964 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 391)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 391**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2935 [forma $(M+H)^+$].

▪ **[4-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}tiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 392)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de terc-butilo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 392**. HRMS calculado para $C_{40}H_{47}N_7O_5S$: 737,3359; encontrado 738,3434 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 393)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 393**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2918 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 394)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 394**. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_4S$: 666,2988; encontrado 667,3071 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 395)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 395**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_4S$: 652,2832; encontrado 653,2910 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 396)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 396**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$: 655,2287; encontrado 656,2362 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-metil-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 397)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofen-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 397**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2806 [forma $(M+H)^+$].

▪ **[4-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3-metiltiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 398)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de terc-butilo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 398**. HRMS calculado para $C_{41}H_{47}N_7O_6S$: 765,3309; encontrado 766,3374 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 399)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 399**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2922 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 400)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, como reactivos, para proporcionar el **EJEMPLO 400**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2854 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 401)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 401**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,6475 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **[4-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metiltiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 402)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de terc-butilo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 402**. HRMS calculado para $C_{41}H_{47}N_7O_6S$: 765,3309; encontrado 766,3381 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 403)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 403**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2654 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 404)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-

piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 404**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2651 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 405)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 405**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 406)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 406**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 407)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 407**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,2545 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({3-metil-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 408)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 408**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}F_3N_6O_4S$: 718,2549; encontrado 719,2627 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 409)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofen-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 409**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2803 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 410)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 410**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4S_2$: 642,2083; encontrado 643,2166 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}carbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 411)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 411**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_7O_4F_3S$: 705,2345; encontrado 706,2421 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({4-metil-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 412)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 412**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_6O_4F_3S$: 718,2549; encontrado 719,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 413)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiofeno como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 413**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}F_3N_6O_3S$: 690,2600; encontrado 691,2681 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 414)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 414**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 415)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido [2-(trifluorometil)-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 415**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}F_3N_7O_3S$: 691,2552; encontrado 692,2610 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 416)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 416**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 638,2889 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-4,5-bis(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 417)**

y

3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-cloro-3-fluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 418)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1k** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 417** y **EJEMPLO 418** que se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 417: HRMS calculado para $C_{42}H_{42}FN_7O_4S$: 759,3003; encontrado 760,3079 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 418: HRMS calculado para $C_{36}H_{36}ClFN_6O_4S$: 702,2191; encontrado 703,227 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-4,5-di(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 419)**

y

3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-cloro-3-fluoro-4-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 420)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1k** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 419** y **EJEMPLO 420** que se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 419: HRMS calculado para $C_{40}H_{38}FN_7O_4S$: 731,2690; encontrado 732,275 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 420: HRMS calculado para $C_{35}H_{34}ClFN_6O_4S$: 688,2035; encontrado 689,212 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[4-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 421)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 421**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2608 forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 422)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 422**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2778 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[4-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 423)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 423**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2606 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 424)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 424**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2763 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[7-(6-metilpiridin-3-il)-2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4] dioxin-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 425)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-2,3-dihidrotieno[3,4-*b*][1,4]dioxina-7-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 425**. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}N_6O_6S$: 708,2730; encontrado 709,2799 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 426)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 426**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_8O_3S$: 648,2631; encontrado 649,2731 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 427)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 427**. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4S$: 693,3098; encontrado 347,6613 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(metoximetil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 428)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 428**. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_6S$: 710,2886; encontrado 711,2966 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 429)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 429**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5S$: 695,2890; encontrado 696,2961 [forma $M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(metilamino)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 430)**

y

3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(metilamino)-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 431)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-cloro-3-(metilamino)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 430** (subproducto deshalogenado) y **EJEMPLO 431** que se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 430: HRMS calculado para $C_{31}H_{36}N_6O_4S$: 588,2519; encontrado 589,2593 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 431: HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4S$: 679,2941; encontrado 680,3015 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 432)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3b** y 2-bromo-5-(clorometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 432**. HRMS calculado para $C_{36}H_{42}N_8O_3S$: 666,3101; encontrado 667,3171 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-(6-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiofen-1-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 433)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 3-yodo-4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiofeno-1-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 433**. HRMS calculado para $C_{40}H_{44}N_6O_4S$: 704,3145; encontrado 705,3219 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-amino-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 434)**

Se disolvió ácido 4-amino-5-bromo-2-tiofenocarboxílico (500 mg, 2,25 mmoles) en PDO (2 ml) y agua (2 ml) después se añadió hidróxido de sodio (194 mg, 4,86 mmoles) a la mezcla agitada a 0°C, después se añadió Boc_2O (1.768 mg, 8,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 116 horas mientras la mezcla de reacción se calentaba hasta r.t. Se añadió disolución acuosa de HCl (1 N, 4 ml) a la mezcla, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-metil-tiofeno-2-carboxílico resultante (316 mg, 0,93 mmoles) y la **Preparación R3b** (488 mg, 0,93 mmoles, como la sal bis HCl) se acoplaron usando el **Procedimiento General 7**.

El producto resultante (320 mg, 0,42 mmoles) se agitó en PDO (3 ml) y disolución acuosa de HCl (12,2 M, 103 µl, 1,26 mmoles) a 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del compuesto amino resultante y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 434**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,648 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(naftalen-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 435)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3be** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-

piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 435**. HRMS calculado para $C_{45}H_{43}N_7O_4S$: 777,3098; encontrado 778,3185 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 436)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bf** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 436**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3205 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(naftalen-1-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 437)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bt** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 437**. HRMS calculado para $C_{45}H_{43}N_7O_4S$: 777,3098; encontrado 778,3177 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo**
[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 438)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 438**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2654 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo**
[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 439)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 439**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2661 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 440)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 440**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,2819 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-fluoro-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 441)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 441**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_5O_4S_2$: 673,2193; encontrado 674,2272 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 442)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 442**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}FN_5O_4S$: 667,2629; encontrado 668,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 443)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 443**. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_4S$: 736,2455; encontrado 737,2524 forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 444)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 444**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}FN_6O_5S$: 712,2843; encontrado 713,2916 forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 445)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ca** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 445**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 701,2986 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 446)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cb** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 446**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2968 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 447)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cb** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 447**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 701,2985 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 448)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cf** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 448**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S_2$: 733,2505; encontrado 734,2596 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 449)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cf** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 449**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_3S_2$: 705,2556; encontrado 706,2666 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 450)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3d** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 450**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}FN_6O_4S$: 696,2894; encontrado 697,2968 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 451)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3d** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 451**. HRMS calculado para $C_{37}H_{43}N_7O_3S$: 665,3148; encontrado 333,6636 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 452)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3d** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactantes, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 452**. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4S$: 693,3098; encontrado 694,3173 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-fluoro-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 453)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido fenilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 453**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}FN_5O_4S$: 679,2629; encontrado 680,2696 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 454)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 454**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}FN_6O_4S$: 694,2737; encontrado 695,2808 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 455)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 455**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}FN_6O_4S$: 680,2581; encontrado 681,2645 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 456)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 456**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}FN_6O_4S$: 680,2581; encontrado 681,2648 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-fluoro-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 457)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 457**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S_2$: 685,2193; encontrado 686,2269 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 458)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 458**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}FN_6O_4S$: 694,2737; encontrado 695,2812 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 459)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 459**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_4S$: 691,2941; encontrado 692,3024 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metilpiperidin-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 460)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3k** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 460**. HRMS calculado para $C_{40}H_{48}N_8O_3S$: 720,3570; encontrado 361,1855 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 461)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3n** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 461**. HRMS calculado para $C_{38}H_{45}N_7O_3S$: 679,3304; encontrado 340,6733 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(2,2-difluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 462)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3p** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 462**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}F_2N_7O_3S$: 687,2803; encontrado 344,6487 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(2,2-difluoroetil)-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 463)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3p** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 463**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}N_6O_4F_3S$: 718,2549; encontrado 719,2625 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(ciclopropilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 464)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3q** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 464**. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_3S$: 677,3149; encontrado 339,6648 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(ciclopropilmetil)-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 465)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3q** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 465**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_6O_4FS$: 708,2894; encontrado 709,2973 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(ciclobutilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 466)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3r** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 466**. HRMS calculado para $C_{40}H_{45}N_7O_4S$: 719,3254; encontrado 720,3333 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(ciclobutilmetil)-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 467)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3r** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 467**. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}FN_6O_4S$: 722,3051; encontrado 723,3125 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(ciclobutilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 468)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3r** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 468**. HRMS calculado para C39H45N7O3S: 691,3304; encontrado 692,3396 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2-fluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 469)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3u** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 469**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}FN_7O_3S$: 669,2897; encontrado 335,6529 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(2-fluoroetil)-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 470)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3u** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 470**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4F_2S$: 700,2643; encontrado 701,2725 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2-hidroxietil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 471)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3w** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 471**. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_4S$: 667,2941; encontrado 334,6543 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(2-hidroxietil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 472)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3w** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 472**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_6O_5FS$: 698,2687; encontrado 699,2757 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 473)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R1n** y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, el producto crudo resultante (35 mg, 0,052 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,16 ml, 0,156 mmoles) en THF (2 ml) a 75°C durante 4 días. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 473**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}FN_5O_3$: 543,2646; encontrado 544,272 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2-fluorobencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 474)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R1n** y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, el producto crudo resultante (80 mg, 0,12 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,24 ml, 0,24 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de

reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 474**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}FN_5O_3$: 543,2646; encontrado 544,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(3-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 475)

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R1n** y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, el producto crudo resultante (74 mg, 0,11 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,22 ml, 0,22 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 475**. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,2940 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-(2-metilbencil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 476)

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R1n** y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, el producto crudo resultante (88 mg, 0,13 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,26 ml, 0,26 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 476**. HRMS calculado para $C_{32}H_{37}N_5O_3$: 539,2896; encontrado 540,295 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(1-{[(3R,4R)-1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 477)

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R1n** y 2-(clorometil)benzofurano como reactivos, el producto crudo resultante (32 mg, 0,046 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,09 ml, 0,09 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 477**. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_4$: 565,2689; encontrado 566,2772 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 478)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R1n** y ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante (87 mg, 0,126 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,315 ml, 0,315 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 478**. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_4S$: 560,2206; encontrado 561,228 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 479)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R1n** y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante (86 mg, 0,11 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,285 ml, 0,285 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 479**. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}N_6O_4S$: 622,2362; encontrado 623,2442 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 480)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R1n** y ácido 4-metil-2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante (90 mg, 0,117 mmoles) se hizo reaccionar con TBAF (1 M en THF, 0,293 ml, 0,293 mmoles) en THF (3 ml) a 75°C durante 1 día. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) después con cromatografía flash (MeOH-DCM gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 480**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2601 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 481)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2ab** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 481**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_5S$: 734,2999; encontrado 735,3045 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 482)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2am** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 482**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3167 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 483)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2aq** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 483**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3122 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 484)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2as** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 484**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}FN_7O_4S$: 745,2847; encontrado 373,6485 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 485)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2at** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 485**. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 771,3439 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 486)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2au** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 486**. HRMS calculado para $C_{46}H_{51}N_9O_4S$: 825,3785; encontrado 413,6974 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 487)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2av** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 487**. HRMS calculado para $C_{45}H_{48}N_8O_5S$: 812,3469; encontrado 813,3555 [forma $(M+H)^+$].

reparación de 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpirimidin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 488)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico crudo resultante se hizo reaccionar con 4-bromo-2-metil-pirimidina como compuesto halo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 488**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2698 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(5-metilpirazin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 489)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico crudo resultante se hizo reaccionar con 2-bromo-5-metil-pirazina como compuesto halo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 489**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2703 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(pirazin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 490)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico crudo resultante se hizo reaccionar con 2-cloropirazina como compuesto halo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 490**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2547 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metilpiridazin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 491)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico crudo resultante se hizo reaccionar con 3-cloro-6-metil-piridazina como compuesto halo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 491**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2709 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metilpirazin-2-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 492)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el ácido borónico crudo resultante se hizo reaccionar con 2-cloro-6-metil-pirazina como compuesto halo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 492**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2699 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 493)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bf** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 493**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3171 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 494)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R3bj** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 494**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_4SCl$: 761,2551; encontrado 762,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 495)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bk** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 495**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}FN_7O_4S$: 745,2847; encontrado 373,6504 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 496)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bl** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 496**. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 771,3436 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 497)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bm** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 497**. HRMS calculado para $C_{45}H_{48}N_8O_5S$: 812,3469; encontrado 813,3544 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 498)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 297** y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 498**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2956 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 499)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bo** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 499**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 379,6582 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metilfenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 500)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bv** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 500**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3169 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 501)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bw** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 501**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}ClN_7O_4S$: 761,2551; encontrado 762,2633 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 502)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bx** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 502**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_7O_4FS$: 745,2847; encontrado 746,2924 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[2-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 503)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2by** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 503**. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 771,3447 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 504)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2bz** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 504**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3114 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 505)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2cc** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 505**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S_2$: 733,2505; encontrado 734,2591 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(furan-3-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 506)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2ce** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 506**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2733; encontrado 718,2818 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1H-indol-1-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 507)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2cl** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 507**. HRMS calculado para $C_{43}H_{42}N_8O_4S$: 766,3050; encontrado 767,312 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1H-pirrol-1-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 508)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2cm** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 508**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2976 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopentil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 509)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2i** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 509**. HRMS calculado para $C_{40}H_{45}N_7O_4S$: 719,3254; encontrado 718,3195 [forma $(M-H)^-$].

▪ **7-ciclohexil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 510)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2j** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 510**. HRMS calculado para $C_{41}H_{47}N_7O_4S$: 733,3410; encontrado 732,3356 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 511)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2l** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 511**. HRMS calculado para $C_{40}H_{45}N_7O_5S$: 735,3203; encontrado 734,3166 [forma $(M-H)^-$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3-aminobenzoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 512)**

Usando el **Procedimiento General 12** empezando a partir del **EJEMPLO 203** y como material de partida, se obtuvo el **EJEMPLO 512**. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_4$: 568,2798; encontrado 569,2855 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(metilamino)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 513)**

Usando el **Procedimiento General 13** empezando a partir del **EJEMPLO 512** como reactivo amino, se obtuvo el **EJEMPLO 513**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 583,3036 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-acetil-7-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (EJEMPLO 514)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 244** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 514**. HRMS calculado para $C_{41}H_{49}N_7O_7$: 751,3693; encontrado 752,3755 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}-3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 515)**

y

7-(4-clorofenil)-3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 516)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 28** y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 515** y **EJEMPLO 516** y se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 515: HRMS calculado para $C_{48}H_{52}N_{10}O_3S$: 848,3945; encontrado 425,2060 [forma $M+2H)^{2+}$].

EJEMPLO 516: HRMS calculado para $C_{41}H_{43}ClN_8O_3S$: 762,2867; encontrado 382,1494 [forma $M+2H)^{2+}$].

▪ **5-[5-({(3R,4R)-4-[(4-{[7-(4-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 517)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 28** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 517**. HRMS calculado para $C_{40}H_{37}ClN_8O_3S$: 744,2398; encontrado 745,2471 [forma $M+H)^{+}$].

▪ **7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 518)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 28** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 518**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}ClN_7O_3S$: 733,2602; encontrado 367,6385 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **5-[5-({(3R,4R)-4-[(4-{[7-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 519)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 31** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 519**. HRMS calculado para $C_{40}H_{37}FN_8O_3S$: 728,2693; encontrado 729,2757 forma $(M+H)^{+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 520)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 520**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2612 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 521)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 521**. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_4S$: 758,3362; encontrado 380,1763 [forma $M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 522)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 522**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4S$: 783,2814; encontrado 784,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 523)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 523**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2999 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 524)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 524**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3108 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 525)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 525**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3131 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 526)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 526**. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}N_7O_4S$: 717,3098; encontrado 718,3145 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 527)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 527**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 528)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 528**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2852 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 529)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 529**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[5-({(3R,4R)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 530)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 530**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_8O_4S$: 740,2893; encontrado 741,2956 [forma $M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 531)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 34** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 531**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 365,6619 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(furan-2-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 532)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 532**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_5S$: 625,2359; encontrado 626,2436 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 533)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 533**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_4S$: 639,2628; encontrado 640,2696 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 534)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 534**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2582 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 535)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 535**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_4S$: 638,2675; encontrado 639,2750 [forma $M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 536)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (4-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 536**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,254 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 537)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (3-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 537**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,2552 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metilfenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 538)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido m-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 538**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2793 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilfenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 539)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido o-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 539**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2793 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(4-metilfenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 540)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido p-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 540**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_4S$: 649,2723; encontrado 650,2792 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(furan-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 541)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 541**. HRMS calculado para: 625,2359; encontrado $C_{34}H_{35}N_5O_5S$ 626,2425 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 542)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 542**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2544 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(furan-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 543)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 543**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5S$: 640,2468; encontrado 641,2544 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 544)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 544**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2697 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 545)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 545**. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_8O_4S$: 654,2737; encontrado 655,2823 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 546)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 546**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_4S$: 653,2784; encontrado 654,2848 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 547)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 547**. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_8O_4S$: 654,2737; encontrado 655,2817 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(furan-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 548)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 548**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5S$: 640,2468; encontrado 641,2541 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 549)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 549**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 653,2656 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 550)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido m-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 550**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 551)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 551**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$: 656,2239; encontrado 657,2318 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 552)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido p-tolilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 552**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2908 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(4-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 553)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (4-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 553**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2656 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(3-fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 554)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (3-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 554**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_{4S}$: 668,2581; encontrado 669,2659 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 555)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 555**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$: 656,2239; encontrado 657,2300 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-fluoropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 556)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (3-fluoro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 556**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2425; encontrado 655,2499 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,2'-bitiofen-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 557)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 557**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_4S_2$: 641,2130; encontrado 642,2219 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,3'-bitiofen-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 558)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 558**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_5O_4S_2$: 641,2131; encontrado 642,2210 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 559)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (2-fluorofenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 559**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}FN_5O_4S$: 653,2472; encontrado 654,2541 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(5-feniltiofen-2-il)carbonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 560)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 560**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_5O_4S$: 635,2566; encontrado 636,264 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 561)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 561**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}N_7O_4S$: 639,2628; encontrado 640,2695 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-cloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 562)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (2-cloro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 562**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2194 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-cloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 563)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (3-cloro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 563**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2188 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 564)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (3-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 564**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2742 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 565)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 565**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2724 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 566)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (5-cloro-2-fluoro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 566**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}ClFN_6O_4S$: 688,2035; encontrado 689,2135 [forma (M+H)+].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2,5-dicloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 567)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 2,5-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 567**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4SCl_2$: 704,1740; encontrado 705,1819 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-fluoropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 568)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (2-fluoro-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 568**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_6O_4S$: 654,2425; encontrado 655,251 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[(5-feniltiofen-2-il)sulfonil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 569)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 342** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 569**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_5S_2$: 671,2236; encontrado 672,2297 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 570)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 342** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 570**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_5S_2$: 672,2189; encontrado 337,1169 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(pirimidin-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 571)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 342** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 571**. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_7O_5S_2$: 673,2141; encontrado 674,221 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 572)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 201** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 572**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3140 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(pirimidin-5-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 573)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 201** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 573**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2982 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(piridin-4-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 574)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 201** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 574**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4$: 630,2955; encontrado 316,1552 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(piridin-3-il)benzoil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 575)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 201** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 575**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4$: 630,2955; encontrado 631,3037 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 576)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 194** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 576**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3092 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(4,4'-bipiridin-2-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 577)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 194** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 577**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2978 [forma (M+H)+].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 578)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 342** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 578**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_7O_5S_2$: 675,2297; encontrado 676,2372 [forma (M+H)+].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(pirimidin-5-il)bencil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 579)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 69** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 579**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3115; encontrado 618,3169 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[3-(pirimidin-5-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 580)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 343** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 580**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2657 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(bifenil-3-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 581)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 69** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 581**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_5O_3$: 615,3209; encontrado 616,3306 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(bifenil-3-ilsulfonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 582)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 343** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 582**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}N_5O_5S$: 665,2672; encontrado 666,2747 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-3-fenil-1-[3-(piridin-4-il)bencil]piperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 583)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 69** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 583**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_3$: 616,3162; encontrado 309,1648 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 584)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 197** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 584**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2425; encontrado 655,2508 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 585)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 195** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 585**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3109 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,4'-bipiridin-4-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 586)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 195** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 586**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2999 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 587)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 196** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 587**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3091 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3,4'-bipiridin-5-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 588)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 196** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 588**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2985 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 589)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 198** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 589**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3110 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,4'-bipiridin-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 590)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 198** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 590**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4$: 631,2907; encontrado 632,2996 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[3-(piridin-4-il)fenil]sulfonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 591)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 343** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 591**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2711 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(1-metil-4-fenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 592)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 189** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 592**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4$: 632,3111; encontrado 633,3178 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 593)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 69** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 593**. HRMS calculado para $C_{36}H_{41}N_7O_3$: 619,3271; encontrado 620,3359 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 594)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 343** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 594**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_5S$: 669,2733; encontrado 670,2827 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2,3-dicloropiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 595)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 595**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4SCl_2$: 704,1740; encontrado 705,1807 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 596)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 596**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2699 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 597)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 597**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ **2-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-5-(piridin-4-il)tiofeno-3-carbonitrilo (EJEMPLO 598)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 212** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 598**. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}N_7O_4S$: 661,2471; encontrado 662,2543 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 599)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 197** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 599**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_6O_4FS$: 668,2581; encontrado 669,2662 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(4-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 600)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (4-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 600**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(5-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 601)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (5-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 601**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2774 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 602)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 602**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2757 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 603)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 603**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2768 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 604)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 604**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 651,2710 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 605)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 605**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_5S$: 666,2625; encontrado 667,2700 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(4-cloropiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 606)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 606**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2207 forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(4-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 607)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (4-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 607**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2838 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 608)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (5-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 608**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2845 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 609)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 609**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2829 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 610)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 610**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2825 forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-aminopiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 611)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 611**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4S$: 666,2737; encontrado 667,2802 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 612)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 612**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_5S$: 681,2733; encontrado 682,2797 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[1-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 613)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 217** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 613**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3316 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[1-metil-5-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 614)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 217** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 614**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3138 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 615)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 217** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 615**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4$: 634,3016; encontrado 635,3092 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(5-cloropiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 616)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 616**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}ClN_7O_4S$: 685,2238; encontrado 686,2306 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 617)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 217** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 617**. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_8O_4$: 636,3173; encontrado 637,3251 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[1-metil-5-(piridin-4-il)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 618)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 217** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 618**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3063; encontrado 634,3128 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 619)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 197** y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 619**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_5S$: 684,2530; encontrado 685,2594 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(3-metoxipiridin-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 620)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 620**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_5S$: 681,2733; encontrado 682,2827 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(5-cloropiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 621)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 176** y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 621**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2200 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 622)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 622**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,2863 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 623)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 623**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_5S$: 681,2733; encontrado 682,2807 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 624)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 624**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_5S$: 698,2687; encontrado 699,2764 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 625)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 625**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 666,287 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 626)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 626**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2424; encontrado 655,2505 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(3-metoxipiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 627)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 627**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_5S$: 684,2530; encontrado 685,2598 [forma $(M+H)^+$].

▪ **[4-(4-fluoro-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofen-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 628)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de terc-butilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 628**. HRMS calculado para $C_{40}H_{44}FN_7O_6S$: 769,3058; encontrado 770,3118 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 629)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 629**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: encontrado 651,2752 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 630)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 630**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_5S$: 684,253; encontrado 685,2619 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 631)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 631**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2868 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 632)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 632**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_7O_4S$: 669,2534; encontrado 335,6352 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 633)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 633**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,647 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 634)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-3-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 634**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2914 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(3-metil-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 635)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 635**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$: 655,2287; encontrado 656,2362 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 636)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 636**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_4S$: 664,2832; encontrado 665,2913 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 637)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 637**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2854 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 638)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 638**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2737 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(3-metoxipiridin-4-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 639)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 639**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2859 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({4-metil-2-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 640)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 640**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}F_3N_7O_4S$: 719,2502; encontrado 720,2566 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-fluoro-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 641)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 641**. HRMS calculado para $C_{36}H_{34}F_4N_6O_4S$: 722,2299; encontrado 723,2378 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-fluoro-2,3'-bitiofen-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 642)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 642**. HRMS calculado para $C_{34}H_{34}FN_5O_4S_2$: 659,2036; encontrado 660,2108 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 643)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 643**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,26276; encontrado 652,2709 [forma $(M+H)^+$].

▪ **[4-(2-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1,3-tiazol-5-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 644)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromotiazol-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 644**. HRMS calculado para $C_{39}H_{44}N_8O_6S$: 752,3104; encontrado 753,318 [forma $(M+H)^+$].

▪ **[4-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 645)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y *N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 645**. HRMS calculado para $C_{40}H_{46}N_8O_6S$: 766,3261; encontrado 767,3336 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-3,5-bis(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 646)**

y

3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-cloro-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 647)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 239** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 646** y **EJEMPLO 647** y se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 646: HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_4S$: 755,3254; encontrado 756,3331 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 647: HRMS calculado para $C_{37}H_{39}ClN_6O_4S$: 698,2442; encontrado 699,253 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(3-cloro-4-metil-5-feniltiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 648)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 239** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 648**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}ClN_5O_4S$: 683,2333; encontrado 684,241 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-cloro-4-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 649)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 239** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 649**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$: 684,2286; encontrado 685,2365 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 650)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 650**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}F_3N_7O_4S$: 719,2502; encontrado 720,2575 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2,6-difluoropiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 651)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (2,6-difluoro-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 651**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}F_2N_7O_4S$: 687,2440; encontrado 688,2516 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 652)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (6-fluoro-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 652**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_7O_4S$: 669,25336; encontrado 670,2603 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-4-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 653)**

y

3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-4,5-di(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 654)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 232** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 653** (subproducto deshalogenado) y **EJEMPLO 654** y se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 653: HRMS calculado para $C_{35}H_{35}FN_6O_4S$: 654,2424; encontrado 655,2502 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 654: HRMS calculado para $C_{40}H_{38}FN_7O_4S$: 731,2690; encontrado 732,2764 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-cloro-4-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 655)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 239** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 655**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}ClN_6O_4S$: 698,2442; encontrado 699,2514 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-cloro-4-metil-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 656)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 239** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 656**. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}ClF_3N_6O_4S$: 752,2159; encontrado 753,2258 [forma $(M+H)^+$].

▪ **[4-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 657)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con *N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 657**. HRMS calculado para $C_{39}H_{44}N_8O_6S$: 752,3104; encontrado 753,3187 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 658)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 247** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 658**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2767 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[3-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 659)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 247** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 659**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2606 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[3-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 660)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 247** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 660**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2762 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[3-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 661)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 247** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 661**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2617 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 662)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 248** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 662**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2564 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 663)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 248** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 663**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,26276; encontrado 652,272 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 664)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 248** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 664**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,256 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 665)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 248** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 665**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2727 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 666)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 249** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 666**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2601 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 667)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 249** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 667**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2766 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[5-(piridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 668)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 249** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 668**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,26 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 669)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 249** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 669**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 670)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 250** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 670**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2615 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 671)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 3-piridilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 671**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2542 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 672)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 672**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 673)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 673**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2648 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-aminopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 674)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 674**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 327,1370 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({2-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 675)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 675**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}F_3N_7O_4S$: 705,2345; encontrado 706,2403 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(3-metoxipiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 676)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (3-metoxi-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 676**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_5S$: 667,2577; encontrado 668,2638 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 677)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 677**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4S_2$: 642,2083; encontrado 643,2151 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 678)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 678**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 652,2696 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 679)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 250** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 679**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,277 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(piridin-3-il)tiofen-3-il]carbonil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 680)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 250** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 680**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$: 636,2519; encontrado 637,2603 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-3-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 681)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 250** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 681**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2761 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-cloro-5-(piridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 682)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 253** y ácido 3-piridilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 682**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}ClN_6O_4S$: 670,2129; encontrado 671,2205 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-cloro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 683)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 253** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 683**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$: 684,2286; encontrado 685,2368 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-cloro-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 684)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 253** y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 684**. HRMS calculado para $C_{36}H_{34}ClF_3N_6O_4S$: 738,2003; encontrado 739,2071 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-3-fluorotiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 685)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 685**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}FN_7O_4S$: 697,2847; encontrado 349,6491 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(4-cloro-3-fluorotiofen-2-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 686)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 259** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 686** como subproducto deshalogenado. HRMS calculado para $C_{30}H_{31}ClFN_5O_4S$: 611,1769; encontrado 612,1852 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-3-fluorotiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 687)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 687**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}FN_6O_5S$: 724,2843; encontrado 363,1484 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(6-etoxipiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 688)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido (6-etoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 688**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_5S$: 698,2687; encontrado 350,1408 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-cloro-3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 689)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 259** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 689**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}ClFN_6O_4S$: 702,2191; encontrado 703,2265 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-(4-fluoro-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofen-2-il)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 690)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 690**. HRMS calculado para $C_{36}H_{34}FN_7O_4S$: 679,2377; encontrado 680,2461 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-cloro-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 691)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 253** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 691**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}ClN_6O_4S$: 684,2286; encontrado 685,2357 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-4-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 692)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 261** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 692**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,2826 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-4-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 693)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 261** y ácido (2-metil-4-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 693**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_4S$: 682,2737; encontrado 683,2816 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-ciclopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 694)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 263** y ácido ciclopropil borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 694**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_4S$: 691,2941; encontrado 692,3038 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 695)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 261** y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 695**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}FN_6O_5S$: 698,2687; encontrado 350,1423 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-fluoro-4-metil-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 696)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 261** y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 696**. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_4S$: 736,2455; encontrado 737,2549 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 697)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 697**. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}FN_7O_4S$: 693,2534; encontrado 694,2616 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 698)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 698**. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_8O_4S$: 694,3050; encontrado 695,3133 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-fluoro-5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 699)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 699**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}FN_8O_4S$: 738,3112; encontrado 739,3183 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 700)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y 2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 700**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_5S$: 721,3046; encontrado 722,3118 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 701)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 349** y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 701**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_4S$: 676,2580; encontrado 677,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(metoximetil)-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 702)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 702**. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_5S$: 694,2938; encontrado 695,302 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-(metoximetil)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 703)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y ácido 5-bromo-4-(metoximetil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos. El producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (2-metil-4-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 703**. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_5S$: 694,2938; encontrado 695,3030 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-fluoro-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 704)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido [6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 704**. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_5S$: 752,2404; encontrado 753,2476 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 705)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-*b*]piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 705**. HRMS calculado para $C_{37}H_{37}FN_8O_4S$: 708,2642; encontrado 709,2708 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-etil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 706)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 263** y etiltrifluoroborato de potasio como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 706**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4S$: 679,2941; encontrado 680,3022 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-(dimetilamino)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 707)**

y

3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-(dimetilamino)-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 708)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 275** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 707** (subproducto deshalogenado) y **EJEMPLO 708** y se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 707: HRMS calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_4S$: 602,2675; encontrado 603,2751 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 708: HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4S$: 693,3098; encontrado 694,3175 [forma $(M+H)^+$].

- **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metoxi-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 709)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 276** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 709**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_5S$: 680,2781; encontrado 681,2860 [forma $(M+H)^+$].

- **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-bromo-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 710)**

y

3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4,5-bis(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 711)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 277** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 710** y **EJEMPLO 711** y se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 710: HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_6O_4SBr$: 728,1780; encontrado 729,1856 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 711: HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3166 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato de metilo (EJEMPLO 712)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 287** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 712**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_6O_6$: 702,3166; encontrado 703,323 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 713)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 269** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 713**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2661 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[5-({(3R,4R)-4-[(4-{[7-(3-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 714)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 87** y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 714**. HRMS calculado para $C_{40}H_{37}ClN_8O_3S$: 744,2398; encontrado 745,2479 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 715)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 87** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 715**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}ClN_7O_3S$: 733,2602; encontrado 734,2693 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 716)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y ácido 2-tienilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 716**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2616 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 717)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y ácido pirimidin-5-ilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 717**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2989 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 718)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 718**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3109 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 719)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 719**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_4S$: 718,3050; encontrado 719,3087 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 720)

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 720**. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}N_7O_4S$: 717,3098; encontrado 718,3169 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 721)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 721**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_4S_2$: 720,2552; encontrado 721,2639 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 722)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 722**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2823 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 723)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y ácido 2-furilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 723**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5S$: 704,2781; encontrado 705,2846 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[5-({(3R,4R)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 724)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 724**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_8O_4S$: 740,2893; encontrado 741,2958 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 725)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 95** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 725**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 365,6635 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(6'-metil-3,3'-bipiridin-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 726)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 303** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 726**. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_4$: 707,3220; encontrado 708,329 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 727)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 727**. HRMS calculado para $C_{41}H_{39}FN_6O_4S$: 730,2737; encontrado 731,2812 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 728)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 728**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_6O_4SBr$: 714,1624; encontrado 715,1701 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 729)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 728** y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 729**. HRMS calculado para $C_{41}H_{38}N_8O_4S$: 738,2737; encontrado 739,2816 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 730)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 728** y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 730**. HRMS calculado para $C_{42}H_{44}N_8O_4S$: 756,3206; encontrado 757,3285 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 731)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 728** y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 731**. HRMS calculado para $C_{41}H_{38}F_3N_7O_4S$: 781,2658; encontrado 782,2735 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 732)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 732**. HRMS calculado para $C_{41}H_{44}N_8O_3S$: 728,3257; encontrado 365,1688 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 733)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 733**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 358,6536 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 734)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 728** y ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 734**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2969 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 735)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido (6-morfolino-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 735**. HRMS calculado para $C_{43}H_{46}N_8O_4S$: 770,3362; encontrado 386,1758 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 736)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 736**. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}F_3N_7O_3S$: 753,2709; encontrado 754,2786 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 737)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 737**. HRMS calculado para $C_{43}H_{47}N_9O_3S$: 769,3522; encontrado 770,3601 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 738)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido (6-ciano-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 738**. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_8O_3S$: 710,2787; encontrado 711,2881 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 739)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido [6-(hidroximetil)-3-piridil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 739**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3019 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 740)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-*b*]piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 740**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_9O_3S$: 739,3053; encontrado 370,6594 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 741)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido (5-fluoro-6-hidroxi-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 741**. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}FN_7O_4S$: 719,2690; encontrado 720,2742 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-3-carboxamida (EJEMPLO 742)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-carboxamida como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 742**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,296 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 743)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]metanol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 743**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 358,6526 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-({2-[6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 744)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 744**. HRMS calculado para $C_{44}H_{47}N_7O_5S$: 785,3359; encontrado 393,6745 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 745)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 745**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3050; encontrado 366,1585 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (EJEMPLO 746)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 746**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2954 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({2-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 747)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 2-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 747**. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_5S$: 759,3203; encontrado 760,3268 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(2-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 748)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y *N*-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 748**. HRMS calculado para $C_{42}H_{46}N_8O_4S$: 758,3362; encontrado 380,1717 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[(6'-metil-2,3'-bipiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 749)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 302** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 749**. HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_4$: 707,3220; encontrado 708,3294 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 750)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 728** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 750**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 728,3013 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 751)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 751**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_3S$: 699,2991; encontrado 350,6573 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 752)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 752**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4S$: 679,2941; encontrado 680,3014 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-aminopiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-etil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 753)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 753**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_8O_4S$: 680,2893; encontrado 341,1534 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-({4-metil-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 754)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 754**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_7O_4F_3S$: 733,2658; encontrado 734,2738 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-etil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 755)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3c** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 755**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5S$: 695,2890; encontrado 696,2959 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-4-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 756)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cd** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 756**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2971 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 757)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3g** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 757**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_3S$: 663,2991; encontrado 332,6581 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-ciclopropil-3-[(1-{[(3R,4R)-1-({3-fluoro-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]tiofen-2-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 758)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3g** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido [6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 758**. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}F_4N_6O_5S$: 778,256; encontrado 779,2595 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-ciclobutil-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 759)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3h** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 759**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_4S$: 705,3098; encontrado 706,3173 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 760)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3n** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 760**. HRMS calculado para $C_{39}H_{45}N_7O_4S$: 707,3254; encontrado 708,3342 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 761)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3n** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 761**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}FN_6O_4S$: 710,3051; encontrado 711,3123 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 762)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3o** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 762**. HRMS calculado para $C_{31}H_{32}BrF_3N_6O_4S$: 720,1341; encontrado 721,1421 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 763)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 340** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 763**. HRMS calculado para $C_{37}H_{36}F_4N_6O_4S$: 736,2455; encontrado 737,253 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 764)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 762** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 764**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}F_3N_7O_4S$: 733,2658; encontrado 734,274 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 765)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 143** y ácido (6-metil-3-piridil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 765**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_7O_3F_3S$: 705,2709; encontrado 706,2759 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2,2-difluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 766)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3p** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 766**. HRMS calculado para $C_{37}H_{39}F_2N_7O_4S$: 715,2752; encontrado 716,2836 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(ciclopropilmetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 767)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3q** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 767**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_4S$: 705,3098; encontrado 353,6637 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-[3-(dimetilamino)propil]-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 768)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3t** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 768**. HRMS calculado para $C_{40}H_{46}FN_7O_4S$: 739,3316; encontrado 370,6742 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(2-fluoroetil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 769)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3u** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 769**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}FN_7O_4S$: 697,2847; encontrado 698,2920 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ **7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 770)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3v** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 770**. HRMS calculado para $C_{39}H_{46}N_8O_4S$: 722,3362; encontrado 362,1756 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 771)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3v** y la **Preparación R1g** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 771**. HRMS calculado para $C_{39}H_{44}FN_7O_4S$: 725,3160; encontrado 363,6647 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-[2-(dimetilamino)etil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 772)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3v** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 772**. HRMS calculado para $C_{38}H_{46}N_8O_3S$: 694,3414; encontrado 348,1773 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **7-(2-hidroxietil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 773)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3w** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido (6-metil-3-piridil)borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 773**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5S$: 695,2890; encontrado 696,2960 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 774)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 160** y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 774**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2970 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 775)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 61** y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 775**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 358,6539 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 776)**

y

3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 777)

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 62** y tribromuro de boro como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 776** y **EJEMPLO 777** y se separaron por cromatografía.

EJEMPLO 776: HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2733; encontrado 718,2818 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 777: HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_5S$: 731,2890; encontrado 732,2963 [forma $(M+H)^+$].

- **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-3-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 778)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 402** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 778**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,6468 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[4-amino-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 779)**

Usando el **Procedimiento General 12** empezando a partir del **EJEMPLO 185** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 779**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_4S$: 651,2628; encontrado 326,6382 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 780)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 192** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 780**. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_4$: 608,3111; encontrado 305,1639 [forma $(M+2H)^{2+}$].

- **N-(3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)acetamida (EJEMPLO 781)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 512** y ácido acético como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 781**. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_6O_5$: 610,2903; encontrado 611,2989 [forma $(M+H)^+$].

▪ **N-(3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)benzamida (EJEMPLO 782)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 512** y ácido benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 782**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_6O_5$: 672,30603; encontrado 673,3148 [forma $(M+H)^+$].

▪ **(2-bromo-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}tiofen-3-il)carbamato de terc-butilo (EJEMPLO 783)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3b** y la **Preparación R1o** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 783**. HRMS calculado para $C_{35}H_{41}BrN_6O_6S$: 752,1992; encontrado 753,2074 [forma $(M+H)^+$].

▪ **2-cloro-N-(3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)acetamida (EJEMPLO 784)**

El **EJEMPLO 512** (100 mg, 0,176 mmoles), y cloruro de cloroacetilo (17 µl, 24 mg, 0,21 mmoles) y carbonato de potasio (73 mg, 0,527 mmoles) se agitaron en DMF (2 ml) a r.t. durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 784**. HRMS calculado para $C_{34}H_{37}ClN_6O_5$: 644,2514; encontrado 645,2606 [forma $(M+H)^+$].

▪ **N-(3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)prop-2-enamida (EJEMPLO 785)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 512** y ácido acrílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 785**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_6O_5$: 622,2903; encontrado 623,2988 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 786)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 628** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 786**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}FN_7O_4S$: 669,2534; encontrado 335,6337 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)tiofen-2-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 787)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 392** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 787**. HRMS calculado para $C_{35}H_{39}N_7O_3S$: 637,2835; encontrado 319,6503 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-3-fenil-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilcarbonil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 788)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 245** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 788**. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_4$: 608,3111; encontrado 609,3200 [forma $(M+H)^{+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 789)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 644** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 789**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 327,137 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 790)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 645** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 790**. HRMS calculado para $C_{35}H_{38}N_8O_4S$: 666,2737; encontrado 334,1454 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[5-(2-aminopiridin-4-il)-4-metiltiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 791)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 398** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 791**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4S$: 665,2784; encontrado 333,6473 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[(1-{[(3R,4R)-1-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 792)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 657** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 792**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_8O_4S$: 652,2580; encontrado 653,2646 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[4-(aminometil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 793)**

Usando el **Procedimiento General 14** empezando a partir del **EJEMPLO 252** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 793**. HRMS calculado para $C_{33}H_{38}N_6O_4$: 582,2955; encontrado 292,1560 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **N-(4-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}bencil)prop-2-enamida (EJEMPLO 794)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 793** y ácido acrílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 794**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,3060; encontrado 637,3134 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[1-({(3R,4R)-1-[(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 795)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 788** y ácido acrílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 795**. HRMS calculado para $C_{38}H_{42}N_6O_5$: 662,3217; encontrado 663,3297 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzamida (EJEMPLO 796)**

La mezcla del **EJEMPLO 208** (0,23 mmoles), acetaldoxima (141 µl, 137 mg, 2,3 mmoles, 10 eq.), y tamiz molecular tratado con cloruro de cobre (II) (4Å, 50 mg) se agitó en MeOH (2 ml) durante 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 796**. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}N_6O_5$: 596,2747; encontrado 597,283 [forma $(M+H)^+$].

▪ **ácido 3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoico (EJEMPLO 797)**

La mezcla del **EJEMPLO 260** (0,66 mmoles), ácido clorhídrico (ac. 1 N, 1,33 ml, 2 eq.) en MeCN (2 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inyectó en LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 797**. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_5O_6$: 597,2587; encontrado 598,2659 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-N-metilbenzamida (EJEMPLO 798)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 797** como reactante ácido carboxílico e hidrocloruro de metilamina como reactante amina, se obtuvo el **EJEMPLO 798**. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_6O_5$: 610,2903; encontrado 611,2978 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-N,N-dimetilbenzamida (EJEMPLO 799)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 797** como reactante ácido carboxílico e hidrocloruro de dimetilamina como reactante amina, se obtuvo el **EJEMPLO 799**. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_5$: 624,3060; encontrado 625,3139 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[4-hidroxi-1-({(3R,4R)-1-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)benzoil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 800)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 797** como reactante ácido carboxílico y morfolina como reactante amina, se obtuvo el **EJEMPLO 800**. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_6O_6$: 666,3166; encontrado 334,1668 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (EJEMPLO 801)**

La mezcla del **EJEMPLO 263** (0,15 mmoles) y cianuro de cobre(I) (156 mg, 1,74 mmoles, 12 eq.) en NMP (5 ml) se irradió con microondas durante 4 horas a 200°C. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM ácido fórmico acuoso-MeCN, después 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 801**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_4S$: 676,2580; encontrado 677,266 [forma $(M+H)^+$].

▪ **(3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)(metil)sulfonioolato (EJEMPLO 802)**

La mezcla del **EJEMPLO 283** (0,267 mmoles) y Oxone® (164 mg, 0,267 mmoles, 1 eq) en MeOH (5 ml), agua (5 ml) y MeCN (5 ml) se agitó a r.t. durante 10 horas. Se añadieron agua (30 ml) y MSM (3 ml) a la mezcla de reacción y se evaporó. Al residuo se añadió salmuera (30 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 802**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_5S$: 615,2515; encontrado 616,2622 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-amino-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 803)**

Usando el **Procedimiento General 12** empezando a partir del **EJEMPLO 285** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 803**. HRMS calculado para $C_{34}H_{38}N_6O_6$: 626,2853; encontrado 627,295 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}-N-metoxi-N-metilbenzamida (EJEMPLO 804)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 797** como reactante ácido carboxílico e hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina como reactante amina, se obtuvo el **EJEMPLO 804**. HRMS calculado para $C_{35}H_{40}N_6O_6$: 640,3009; encontrado 641,3089 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-(acetilamino)-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 805)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 803** y ácido acético como reactantes, se obtuvo el **EJEMPLO 805**. HRMS calculado para $C_{36}H_{40}N_6O_7$: 668,2958; encontrado 669,3036 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-(benzoilamino)-5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo (EJEMPLO 806)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 803** y ácido benzoico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 806**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_6O_7$: 730,3115; encontrado 731,3194 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 807)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 86** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 807**. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}N_7O_4SCl$: 735,2394; encontrado 736,2464 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 808)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 99** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 808**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3012 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 809)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 94** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 809**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2733; encontrado 718,2805 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 810)**

Usando el **Procedimiento General 15** empezando a partir del **EJEMPLO 101** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 810**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_5S$: 732,2842; encontrado 733,2893 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[4-metil-2-(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 811)**

La mezcla del **EJEMPLO 750** (0,137 mmoles), mCPBA (24 mg, 0,137 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) se agitó a r.t. durante 25 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 811**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2959 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 812)**

Usando el **Procedimiento General 10** empezando a partir del **EJEMPLO 733** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 812**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S$: 701,2784; encontrado 702,2841 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 813)**

La mezcla del **EJEMPLO 103** (0,391 mmoles) y *N*-metilpiperazina (96 µl, 87 mg, 0,872 mmoles, 3 eq.) y PDO (5 ml) se irradió con microondas durante en total 9 horas a 150°C. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 813**. HRMS calculado para $C_{39}H_{46}N_8O_3S$: 706,3414; encontrado 707,3487 [forma $(M+H)^+$].

▪ **ácido 5-(5-{[(3R,4R)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carboxílico (EJEMPLO 814)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 103** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo como reactivos, el producto crudo se disolvió en MeOH (5 ml) y agua (5 ml), se añadió hidróxido de litio monohidrato (74 mg, 1,76 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas a r.t. La mezcla de reacción se evaporó a agua, se neutralizó con disolución de HCl (ac., 1 N), se purificó

por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 814**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_5S$: 729,2733; encontrado 730,278 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 815)

Usando el **Procedimiento General 15** empezando a partir del **EJEMPLO 101** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 815**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_8O_5S$: 718,2686; encontrado 719,2756 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 816)

Usando el **Procedimiento General 15** empezando a partir del **EJEMPLO 100** como reactante, se obtuvo el **EJEMPLO 816**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2966 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[(4-hidroxi-1-{[(3R,4R)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 817)

Usando el **Procedimiento General 13** empezando a partir del **EJEMPLO 816** como reactante y yodometano como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 817**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3050; encontrado 731,3121 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[1-[(3S,4S)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 818)

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de 3-[[4-hidroxi-1-[(3*S*,4*S*)-3-fenilpiperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (que se obtuvo según el **Procedimiento General 5** con (3*S*,4*S*)-4-(2-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3*H*-

tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona) y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 818**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}N_4O_3S$: 542,2352; encontrado 543,2419 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 819)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 819**. HRMS calculado para $C_{31}H_{34}N_4O_3S$: 543,2352; encontrado 543,2401 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3S,4S)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 820)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cn** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 820**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_3$: 537,274; encontrado 538,2837 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 821)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3co** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 821**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 537,2740; encontrado 538,2809 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4S)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 822)**

Usando el **Procedimiento General 5**, empezando a partir de 3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1e** como reactantes, el producto piperidina crudo resultante se hizo reaccionar con la **Preparación R1q-(3*R*,4*S*)** según el **Procedimiento General 7**, para proporcionar el **EJEMPLO 822**. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3S$: 544,2304; encontrado 544,2381 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3S,4R)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 823)**

Usando el **Procedimiento General 5**, empezando a partir de 3*H*-pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ona y la **Preparación R1e** como reactantes, el producto piperidina crudo resultante se hizo reaccionar con la **Preparación R1q-(3*S*,4*R*)** según el **Procedimiento General 7**, para proporcionar el **EJEMPLO 823**. HRMS calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_3S$: 544,2304; encontrado 544,2394 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 824)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 824**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}FN_4O_3S$: 560,2257; encontrado 561,2301 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 825)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 825**. HRMS calculado para $C_{31}H_{33}FN_4O_3S$: 560,2257; encontrado 561,2331 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(o-tolilmetil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 826)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 826**. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_4O_3S$: 556,2508; encontrado 557,2565 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(m-tolilmetil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 827)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 827**. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_4O_3S$: 556,2508; encontrado 557,2597 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 828)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 828**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_6O_4S$: 648,2519; encontrado 649,2583 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(2-feniltiazol-5-carbonil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 829)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 2-feniltiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 829**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$: 634,2362; encontrado 635,2429 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-cloro-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 830)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cq** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 830**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}ClN_5O_3$: 571,235; encontrado 572,2416 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-metoxi-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 831)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cr** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 831**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 567,2846; encontrado 568,2902 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-5H-pirido[3,2-d]pirimidina-4,6-diona (EJEMPLO 832)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cs** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 832**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 553,2689; encontrado 554,2762 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(3-metilisotiazol-4-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 833)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 833**. HRMS calculado para $C_{30}H_{32}N_6O_4S$: 572,2206; encontrado 573,2285 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 834)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3co** y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 834**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_3$: 555,2646; encontrado 556,2701 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 835)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3co** y 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 835**. HRMS calculado para $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 555,2647; encontrado 556,2702 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(o-tolilmetil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 836)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3co** y 1-(bromometil)-2-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 836**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_3$: 551,2896; encontrado 552,2943 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(m-tolilmetil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 837)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3co** y 1-(bromometil)-3-metil-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 837**. HRMS calculado para $C_{33}H_{37}N_5O_4$: 551,2897; encontrado 552,2990 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 838)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 838**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_5O_4S_2$: 653,2130; encontrado 654,2212 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-bencil-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 839)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 2-bencil-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 839**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_5O_4S_2$: 667,2287; encontrado 668,2371 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(3-metilisotiazol-4-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 840)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 3-metilisotiazol-4-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 840**. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_4S_2$: 577,1817; encontrado 578,1901 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(benzofuran-2-ilmetil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 841)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 2-(clorometil)benzofurano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 841**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_4O_4S$: 582,2301; encontrado 583,2376 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[(4-oxotieno[2,3-d]pirimidin-3-il)metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-piperidina-1-carbonil]-1H-indazole-5-carbonitrilo (EJEMPLO 842)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 5-ciano-1H-indazol-3-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 842**. HRMS calculado para $C_{33}H_{31}N_7O_4S$: 621,2158; encontrado 622,2229 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-bencil-4-metil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 843)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 2-bencil-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 843**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4S$: 662,2675; encontrado 663,2743 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 844)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 2-(2-fluorofenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 844**. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}FN_6O_4S$: 666,2425; encontrado 667,2498 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 845)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 4-metil-2-(o-tolil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 845**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_6O_4S$: 662,2675; encontrado 663,2751 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-[2-(4-piridil)tiazol-5-carbonil]piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 846)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 846**. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}N_7O_4S$: 635,2314; encontrado 636,2401 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3S,4S)-3-fenil-1-[2-(4-piridil)tiazol-5-carbonil]piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 847)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cn** y ácido 2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 847**. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}N_7O_4S$: 635,2315; encontrado 318,6241 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ 3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[(2-fluorofenil)metil]tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 848)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 848**. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}FN_6O_4S$: 666,2425; encontrado 667,2498 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-(bencilamino)-3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 849)

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ct** y bromuro de bencilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 849**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_6O_3$: 642,3318; encontrado 322,1727 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-[5-(4-piridil)tiofeno-2-carbonil]piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 850)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 5-(4-piridil)tiofeno-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 850**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$: 634,2362; encontrado 635,2439 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 851)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 4-metil-2-(4-piridil)tiazol-5-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 851**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_4S$: 649,2471; encontrado 650,2547 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 852)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cu** y 1-(bromometil)-2-fluoro-benceno como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 852**. HRMS calculado para $C_{40}H_{43}FN_6O_4$: 690,333; encontrado 346,1732 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 853)**

Usando el **Procedimiento General 5** Etapa 1, empezando a partir de 6-cloro-3*H*-pirido[3,2-*d]*pirimidin-4-ona y la **Preparación R1s** como compuesto epóxido, se obtuvo el **EJEMPLO 853**. HRMS calculado para $C_{36}H_{35}ClN_6O_4S$: 682,2129; encontrado 683,2201 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(5-pirimidin-5-iltiofeno-2-carbonil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 854)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento**

General 9 con ácido pirimidin-5-ilborónico, para proporcionar el **EJEMPLO 854**. HRMS calculado para $C_{33}H_{32}N_6O_4S_2$: 640,1926; encontrado 641,1995 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-pirimidin-5-il-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 855)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con ácido pirimidin-5-ilborónico, para proporcionar el **EJEMPLO 855**. HRMS calculado para $C_{33}H_{33}N_7O_4S_2$: 655,2035; encontrado 656,2132 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(5-pirimidin-5-iltiofeno-2-carbonil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 856)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con ácido pirimidin-5-ilborónico, para proporcionar el **EJEMPLO 856**. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}N_7O_4S$: 635,2315; encontrado 636,2387 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[5-(2-metilpirazol-3-il)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 857)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol, para proporcionar el **EJEMPLO 857**. HRMS calculado para $C_{33}H_{34}N_6O_4S_2$: 642,2083; encontrado 643,2163 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 858)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el

Procedimiento General 9 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol para proporcionar el **EJEMPLO 858**. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_7O_4S_2$: 657,2192; encontrado 658,2279 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[5-(2-metilpirazol-3-il)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 859)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3co** y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol, para proporcionar el **EJEMPLO 859**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S$: 637,2471; encontrado 638,2525 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metoxi-3-piridil)-4-metil-tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 860)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con ácido (6-metoxi-3-piridil)borónico, para proporcionar el **EJEMPLO 860**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_5S_2$: 684,2189; encontrado 685,2269 [forma (M+H)+].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(6-amino-3-piridil)-4-metil-tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 861)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proporcionar el **EJEMPLO 861** se obtuvo. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}N_7O_4S_2$: 669,2192; encontrado 670,2245 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 862)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el

Procedimiento General 9 con ácido (6-metil-3-piridil)borónico, para proporcionar el **EJEMPLO 862**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_4S_2$: 668,2239; encontrado 669,2306 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-fluoro-5-(6-metil-3-piridil)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 863)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y la **Preparación R1g** como reactivos, el compuesto yodo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con ácido (6-metil-3-piridil)borónico, para proporcionar el **EJEMPLO 863**. HRMS calculado para $C_{35}H_{34}FN_5O_4S_2$: 671,2036; encontrado 336,6092 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[5-(6-amino-3-piridil)-3-fluoro-tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 864)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y la **Preparación R1g** como reactivos, el compuesto yodo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, para proporcionar el **EJEMPLO 864**. HRMS calculado para $C_{34}H_{33}FN_6O_4S_2$: 672,1989; encontrado 671,1926 [forma $(M-H)^-$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-fluoro-5-(6-piperazin-1-il-3-piridil)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 865)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y la **Preparación R1g** como reactivos, el compuesto yodo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina, para proporcionar el **EJEMPLO 865**. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}FN_7O_4S_2$: 741,2567; encontrado 740,2504 [forma $(M-H)^-$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 866)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 866**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_3S_2$: 640,2290; encontrado 641,2336 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 867)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 867**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$: 656,2239; encontrado 657,2343 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-[[2-(6-piperazin-1-il-3-piridil)tiazol-5-il]metil]piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 868)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina, para proporcionar el **EJEMPLO 868**. HRMS calculado para $C_{37}H_{42}N_8O_3S_2$: 710,2821; encontrado 356,1477 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-amino-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 869)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, para proporcionar el **EJEMPLO 869**. HRMS calculado para $C_{33}H_{35}N_7O_3S_2$: 641,2243; encontrado 642,2342 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(3-metilimidazo[4,5-b]piridin-6-il)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 870)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-*b*]piridina, para proporcionar el **EJEMPLO 870**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_8O_3S_2$: 680,2352; encontrado 341,1257 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-imidazo[1,2-a]piridin-7-iltiazol-5-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 871)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cp** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, el compuesto bromo crudo resultante se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con ácido imidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-ilborónico, para proporcionar el **EJEMPLO 871**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_3S_2$: 665,2243; encontrado 333,6191 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 872)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cv** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 872**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_9O_4S$: 729,2845; encontrado 730,2937 [forma $(M+H)^+$].

▪ **1-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 873)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cw** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 873**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 727,2866 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 874)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cx** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 874**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 701,3000 [forma $(M+H)^+$].

▪ **1-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 875)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cw** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 875**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_3S$: 700,2944; encontrado 351,1551 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **1-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-fenil-purin-6-ona (EJEMPLO 876)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cw** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 876**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 359,1535 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 877)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cx** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 877**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S$: 716,2893; encontrado 717,2979 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 878)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cx** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 878**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_8O_4S$: 728,2893; encontrado 729,2961 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 879)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 879**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}BrN_7O_3S$: 701,1783; encontrado 702,1856 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 880)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cz** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 880**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_3S_2$: 717,2556; encontrado 718,2602 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isotiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 881)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cz** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 881**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_4S_2$: 745,2505; encontrado 746,2575 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 882)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 882**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}BrN_7O_4S$: 729,1733; encontrado 730,1797 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 883)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3da** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 883**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}N_6O_4S_2$: 744,2552; encontrado 745,2617 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 884)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 884**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_6O_3S_2$: 716,2603; encontrado 717,2680 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 885)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 885**. HRMS calculado para $C_{40}H_{40}N_6O_4S_2$: 732,2552; encontrado 733,2628 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 886)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3db** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 886**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 728,3012 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 887)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3db** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 887**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_3S$: 699,2991; encontrado 700,3065 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 888)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3db** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 888**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3013 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 889)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 889**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_6O_4S_2Cl$: 702,185; encontrado 703,1921 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 890)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 890**. HRMS calculado para $C_{34}H_{35}ClN_6O_3S_2$: 674,1901; encontrado 675,1992 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 891)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dd** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 891**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_5S$: 729,2733; encontrado 730,2806 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-3-fenil-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (EJEMPLO 892)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3dd** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 892**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_4S$: 701,2784; encontrado 702,2878 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-bromotiazol-5-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 893)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3de** y 2-bromo-5-(bromometil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 893**. HRMS calculado para $C_{34}H_{36}BrN_7O_4S$: 717,1733; encontrado 718,1792 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 894)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3de** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 894**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,305; encontrado 731,3146 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 895)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3de** y 5-(clorometil)-2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 895**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_5S$: 746,2999; encontrado 747,3071 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-(4-metoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 896)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3de** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 896**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_5S$: 758,2999; encontrado 759,3064 [forma $(M+H)^+$].

▪ **1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 897)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3df** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 897**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_8O_6S$: 786,2948; encontrado 787,3016 [forma $(M+H)^+$].

▪ **1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 898)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3df** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 898**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_8O_5S$: 758,2999; encontrado 759,3077 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-amino-3-[[1-[(3R,4R)-1-bencil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 899)**

El **EJEMPLO 830** (8 mg, 0,013 mmoles), benzofenona imina (18 mg, 0,1 mmoles), carbonato de cesio (11,1 mg, 0,033 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,3 mg, 0,002 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,1 mg, 0,001 mmoles) se agitaron en tolueno abs. (3 ml) a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó, al residuo se añadieron disolución acuosa de HCl (1 N, 2 ml) y PDO (1 ml) y la mezcla se agitó a r.t. durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 899**. HRMS calculado para $C_{32}H_{36}N_6O_3$: 552,2849; encontrado 551,2818 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-amino-3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 900)**

La disolución del **EJEMPLO 852** (110 mg, 0,159 mmoles) en TFA (3 ml) se agitó a 70°C durante 90 minutos, después se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 900**. HRMS calculado para $C_{32}H_{35}FN_6O_3$: 570,2755; encontrado 286,1457 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **N-[3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-2-(2-oxoindolin-6-il)acetamida (EJEMPLO 901)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 900** como componente amina y ácido 2-(2-oxoindolin-6-il)acético como reactante ácido carboxílico, se obtuvo el **EJEMPLO 901**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}FN_7O_5$: 743,3231; encontrado 372,6692 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **N-[3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-2-(3-hidroxifenil)acetamida (EJEMPLO 902)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 900** como componente amina y ácido 3-hidroxifenilacético como reactante ácido carboxílico, se obtuvo el **EJEMPLO 902**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}FN_6O_5$: 704,3122; encontrado 353,1636 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 903)**

El **EJEMPLO 853** (320 mg, 0,468 mmoles) se agitó en 4-metoxibencilamina (7 ml) a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 903**. HRMS calculado para $C_{44}H_{45}N_7O_5S$: 783,3203; encontrado 784,326 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-amino-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 904)**

La disolución del **EJEMPLO 903** (159 mg, 0,203 mmoles) en TFA (3 ml) se agitó a 70°C durante 120 minutos, después se evaporó. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 904**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_4S$: 663,2628; encontrado 332,6401 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **N-[3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-2-(2-oxoindolin-6-il)acetamida (EJEMPLO 905)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 904** como componente amina y ácido 2-(2-oxoindolin-6-il)acético como reactante ácido carboxílico, se obtuvo el **EJEMPLO 905**. HRMS calculado para $C_{46}H_{44}N_8O_6S$: 836,3105; encontrado 837,3173 [forma $(M+H)^+$].

▪ **N-[3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-2-(3-hidroxifenil)acetamida (EJEMPLO 906)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 904** como componente amina y ácido 3-hidroxifenilacético como reactante ácido carboxílico, se obtuvo el **EJEMPLO 906**. HRMS calculado para $C_{44}H_{43}N_7O_6S$: 797,2996; encontrado 798,3073 [forma $(M+H)^+$].

▪ **N-[3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-4-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]-2-fenil-acetamida (EJEMPLO 907)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir del **EJEMPLO 904** como componente amina y ácido fenilacético como reactante ácido carboxílico, se obtuvo el **EJEMPLO 907**. HRMS calculado para $C_{44}H_{43}N_7O_5S$: 781,3046; encontrado 782,3136 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 908)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 879** como reactante y ácido fenilborónico como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 908**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_3S$: 699,2991; encontrado 700,3034 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 909)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 882** como reactante y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 909**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_4S$: 727,2941; encontrado 728,3013 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-5-metil-7-fenil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 910)**

La suspensión del **EJEMPLO 886** (0,052 mmoles), yodometano (6,5 µl, 0,104 mmoles) y K_2CO_3 (14,4 mg, 0,104 mmoles) en DMF (1 ml) se agitó a r.t. toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 910**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3171 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 911)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 890** y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 911**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_7O_3S_2$: 719,2712; encontrado 718,2672 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 912)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 890** y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 912**. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}N_8O_3S_2$: 720,2665; encontrado 721,2703 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 913)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 890** y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 913**. HRMS calculado para $C_{38}H_{38}N_6O_4S_2$: 706,2396; encontrado 707,2448 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 914)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 890** y ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 914**. HRMS calculado para $C_{41}H_{42}N_6O_4S_2$: 746,2709; encontrado 747,2782 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 915)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 879** como reactante y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol como reactivo, se obtuvo el **EJEMPLO 915**. HRMS calculado para $C_{39}H_{42}N_8O_3S$: 702,3101; encontrado 703,3187 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 916)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 879** como reactante y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como reactivo boro, se obtuvo el **EJEMPLO 916**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_9O_3S$: 703,3053; encontrado 704,3159 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 917)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 879** como reactante y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como reactivo boro, se obtuvo el **EJEMPLO 917**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S$: 689,2784; encontrado 690,2875 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 918)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 879** como reactante y ácido 2-furilborónico como reactivo boro, se obtuvo el **EJEMPLO 918**. HRMS calculado para $C_{38}H_{39}N_7O_4S$: 689,2784; encontrado 690,2865 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 919)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 879** como reactante y ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico como reactivo boro, se obtuvo el **EJEMPLO 919**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_4S$: 729,3098; encontrado 730,3161 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-cloro-7-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 920)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3dg** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 920**. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}Cl_2FN_7O_3S$: 785,2118; encontrado 786,2163 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 921)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3dh** y la **Preparación R1c** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 921**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3208 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-9-metil-pirimido[4,5-b]indol-4-ona (EJEMPLO 922)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3di** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 922**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S$: 715,2941; encontrado 716,3047 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-6,8-dimetilpirimido[5',4':4,5]pirrolo[1,2-*b*]piridazin-4(3*H*)-ona (EJEMPLO 923)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dj** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 923**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,305; encontrado 731,3134 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-metil-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 924)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dh** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 924**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_4S$: 741,3098; encontrado 742,3179 [forma $(M+H)^+$].

▪ **6-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 925)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dk** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 925**. HRMS calculado para $C_{41}H_{40}ClN_7O_4S$: 761,2551; encontrado 762,2633 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-fluoro-5-(2-metil-4-piridil)tiofeno-2-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-metil-6-(2-tienil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 926)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir de la **Preparación R3dl** como reactante halogenado y ácido 2-tienilborónico como reactivo ácido borónico, se obtuvo 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-6-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona. Este intermedio se hizo reaccionar con la **Preparación R1g** según el **Procedimiento General 7**, y el compuesto yodo crudo se hizo reaccionar según el **Procedimiento General 9** con ácido (2-metil-4-piridil)borónico para proporcionar el **EJEMPLO 926**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}FN_6O_4S_2$: 750,2458; encontrado 751,2537 [forma $(M+H)^+$].

▪ **N-[[3-[[1-[(3R,4R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-4-oxo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]metil]acetamida (EJEMPLO 927)**

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmoles) en THF abs. (55 ml) y se enfrió hasta -78°C, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmoles) a la mezcla y se agitó a -78°C durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmoles) a la mezcla, continuando la agitación a -78°C durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas

orgánicas combinadas se evaporaron a Celite y se purificaron por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente).

Una parte del producto crudo (2,38 g, 5,81 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (2,44 g, 58,1 mmoles) se disolvieron en una mezcla PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitó a 100°C durante 70 horas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa 1 N HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto pirimidona se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 5** con la **Preparación R1e** como componente epóxido.

El producto crudo (3,5 g, 5,79 mmoles), cianuro de cobre(I) (2,18 g, 24,32 mmoles), cianuro de tetraetilamonio (950 mg, 6,08 mmoles), tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0) (531 mg, 0,58 mmoles), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,29 g, 2,32 mmoles) se disolvieron en PDO abs. (45 ml) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2,3 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó, el residuo se diluyó con MeOH (15 ml) después se filtró de nuevo. El filtrado se evaporó a Celite y se purificó por cromatografía flash (DCM-MeOH, gradiente).

El producto ciano protegido con Boc resultante (2,42 g, 4,81 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (1,11 ml, 14,47 mmoles), ácido fórmico (6,29 ml, 166,6 mmoles) y DCM (60 ml) a r.t. durante 52 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (25 g) y DCM (180 ml) y se extrajo con agua (2 x 160 ml). La capa orgánica se evaporó.

El producto piperidina crudo se hizo reaccionar con ácido (3*R*,4*R*)-1-terc-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico usando el **Procedimiento General 7**.

El producto protegido con Boc resultante (798 mg, 1,16 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (266 µl, 3,48 mmoles), ácido fórmico (503 µl, 13,3 mmoles) y DCM (15 ml) a r.t. durante 164 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (2,8 g) y se extrajo con agua (2 x 75 ml). La capa orgánica se evaporó.

El producto piperidina crudo se hizo reaccionar con 3-fluoro-bencilcloruro según el **Procedimiento General 6**.

El producto crudo resultante (534 mg, 0,76 mmoles) y níquel de Raney (240 mg) se agitaron en disolución de amoniaco en metanol (7 M, 15 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (2 bares) durante 68 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó.

El producto aminometil crudo se hizo reaccionar con ácido acético según el **Procedimiento General 7**.

El producto resultante (85,7 mg, 0,115 mmoles) se agitó en disolución de TBAF (1 M en THF, 223 µl, 0,223 mmoles) y THF (0,5 ml) a 75°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 927**. HRMS calculado para $C_{34}H_{39}FN_6O_4$: 614,3017; encontrado 615,3082 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(p-tolilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-(2-tienil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 928)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmoles) en THF (abs., 55 ml) y se enfrió hasta -78°C, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmoles) a la mezcla y se agitó a -78°C durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmoles) a la mezcla, se continuó agitando a -78°C durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a Celite y se purificaron por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente).

Una parte del producto crudo (2,0 g, 4,88 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (2,05 g, 48,8 mmoles) se disolvieron en una mezcla PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitó a 100°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa 1 N HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto pirimidona se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 5** con la **Preparación R1e** como componente epóxido.

El producto protegido con Boc resultante (930 mg, 1,54 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (363 µl, 4,74 mmoles), ácido fórmico (2.06 ml, 54,6 mmoles) y DCM (18,6 ml) a r.t. durante 46 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (6,5 g) y se extrajo con agua (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se trituró con agua (5 ml) para proporcionar un compuesto sólido que se retiró por filtración y se secó.

El producto piperidina crudo se hizo reaccionar con ácido (3R,4R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico usando el **Procedimiento General 7**.

El producto protegido con Boc crudo (647 mg, 0,82 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (188 µl, 2,46 mmoles), ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmoles) y DCM (13 ml) a r.t. durante 214 horas. A la mezcla de reacción, se añadió K_2CO_3 (1,99 g). La disolución se extrajo con agua (2 x 70 ml) y la capa orgánica se evaporó.

El producto crudo se *N*-alquiló con 4-metil-bencilcloruro según el **Procedimiento General 6**.

El compuesto alquilado crudo (165 mg, 0,21 mmoles), ácido 2-tienilborónico (41 mg, 0,32 mmoles), cloruro de litio (27 mg, 0,63 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (15 mg, 0,021 mmoles) se disolvieron en disolución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 265 µl, 0,53 mmoles), tolueno (4 ml) y EtOH (4 ml) y se agitó a 80°C durante 23 horas. La parte insoluble se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 25 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

El producto resultante (72 mg, 0,096 mmoles) se agitó en disolución de TBAF (1 M en THF, 144 µl, 0,144 mmoles) y THF (0,5 ml) a 75°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 928**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_3S$: 621,2773; encontrado 622,2846 [forma $(M+H)^+$].

▪ 3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(p-tolilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6-(3-tienil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 929)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmoles) en THF (abs., 55 ml) y se enfrió hasta -78°C, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmoles) a la mezcla y se agitó a -78°C durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmoles) a la mezcla, se continuó agitando a -78°C durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a Celite y se purificaron por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente).

Una parte del producto crudo (2,0 g, 4,88 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (2,05 g, 48,8 mmoles) se disolvieron en una mezcla PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitó a 100°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa 1 N HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto pirimidona se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 5** con la **Preparación R1e** como componente epóxido.

El producto protegido con Boc resultante (930 mg, 1,54 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (363 µl, 4,74 mmoles), ácido fórmico (2.06 ml, 54,6 mmoles) y DCM (18,6 ml) a r.t. durante 46 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (6,5 g) y se extrajo con agua (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se trituró con agua (5 ml) para proporcionar un compuesto sólido que se retiró por filtración y se secó.

El producto piperidina crudo se hizo reaccionar con ácido (3R,4R)-1-terc-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico usando el **Procedimiento General 7**.

El producto protegido con Boc crudo (647 mg, 0,82 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (188 µl, 2,46 mmoles), ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmoles) y DCM (13 ml) a r.t. durante 214 horas. A la mezcla de reacción, se añadió K_2CO_3 (1,99 g). La disolución se extrajo con agua (2 x 70 ml) y la capa orgánica se evaporó.

El producto crudo se *N*-alquiló con 4-metil-bencilcloruro según el **Procedimiento General 6**.

El compuesto alquilado crudo (170 mg, 0,21 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (67 mg, 0,32 mmoles), cloruro de litio (27 mg, 0,63 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (15 mg, 0,021 mmoles) se disolvieron en disolución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 265 µl, 0,53 mmoles), tolueno (4 ml) y EtOH (4 ml) y se agitó a 80°C durante 23 horas. La parte insoluble se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

El producto resultante (72 mg, 0,096 mmoles) se agitó en disolución de TBAF (1 M en THF, 144 µl, 0,144 mmoles) y THF (0,5 ml) a 75°C durante 60 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 929**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_5O_3S$: 621,2773; encontrado 622,2834 [forma $(M+H)^+$].

▪ 6-(2-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(p-tolilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 930)

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (3,5 g, 12,3 mmoles) en THF (abs., 55 ml) y se enfrió hasta -78°C, después se añadió LDA (2,0 M, 6,8 ml, 13,6 mmoles) a la mezcla y se agitó a -78°C durante 40 minutos, después se añadió yodo (3,13 g, 12,3 mmoles) a la mezcla, se continuó agitando a -78°C durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a Celite y se purificaron por cromatografía flash (heptano-EEO, gradiente).

Una parte del producto crudo (2,0 g, 4,88 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (2,05 g, 48,8 mmoles) se disolvieron en una mezcla PDO y agua (30 ml, v/v=1:1) y se agitó a 100°C durante 65 horas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa 1 N HCl. El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

El producto pirimidona se hizo reaccionar usando el **Procedimiento General 5** con la **Preparación R1e** como componente epóxido.

El producto protegido con Boc resultante (930 mg, 1,54 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (363 µl, 4,74 mmoles), ácido fórmico (2.06 ml, 54,6 mmoles) y DCM (18,6 ml) a r.t. durante 46 horas. A la mezcla de reacción se añadió K_2CO_3 (6,5 g) y se extrajo con agua (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y el residuo se trituró con agua (5 ml) para proporcionar un compuesto sólido que se retiró por filtración y se secó.

El producto piperidina crudo se hizo reaccionar con ácido (3R,4R)-1-terc-butoxicarbonil-3-fenil-piperidina-4-carboxílico usando el **Procedimiento General 7**.

El producto protegido con Boc crudo (647 mg, 0,82 mmoles) se desprotegió por agitación en mezcla de TFA (188 µl, 2,46 mmoles), ácido fórmico (356 µl, 9,43 mmoles) y DCM (13 ml) a r.t. durante 214 horas. A la mezcla de reacción, se añadió K_2CO_3 (1,99 g). La disolución se extrajo con agua (2 x 70 ml) y la capa orgánica se evaporó.

El producto crudo se N-alquiló con 4-metil-bencilcloruro según el **Procedimiento General 6**.

El compuesto alquilado crudo (170 mg, 0,21 mmoles), ácido 2-fluorofenilborónico (44 mg, 0,32 mmoles), cloruro de litio (27 mg, 0,63 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (15 mg, 0,021 mmoles) se disolvieron en disolución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 265 µl, 0,53 mmoles), tolueno (4 ml) y EtOH (4 ml) y se agitó a 80°C durante 22 horas. La parte insoluble se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

El producto resultante (70 mg, 0,09 mmoles) se agitó en disolución de TBAF (1 M en THF, 138 µl, 0,138 mmoles) y THF (0,5 ml) a 75°C durante 60 horas. La mezcla de reacción se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente) para proporcionar el **EJEMPLO 930**. HRMS calculado para $C_{38}H_{40}FN_5O_3$: 633,3115; encontrado 634,3194 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-fluoro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-carbonil)-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 931)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2dj** y (4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*,4*R*)-4-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-ilcarbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metanona

como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 931**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}FN_6O_4S$: 668,2581; encontrado 669,2649 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]pirrolizin-4-ona (EJEMPLO 932)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2dk** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 932**. HRMS calculado para $C_{38}H_{41}N_7O_4S$: 691,2941; encontrado 346,6539 [forma $M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-b]indolizin-4-ona (EJEMPLO 933)**

Usando el **Procedimiento General 11** empezando a partir de la **Preparación R2dl** y la **Preparación R1m** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 933**. HRMS calculado para $C_{39}H_{43}N_7O_4S$: 705,3098; encontrado 706,3172 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4S)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 934)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona y la **Preparación R1e** como componente epóxido, el producto crudo se hizo reaccionar con la **Preparación R1q-(3*R*,4*S*)** según el **Procedimiento General 7** para proporcionar el **EJEMPLO 934**. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; encontrado 532,2388 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3S,4R)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 935)**

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir de 3H,4H,7H-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona y la **Preparación R1e** como componente epóxido, el producto crudo se hizo reaccionar con la **Preparación R1q-(3*S*,4*R*)** según el **Procedimiento General 7** para proporcionar el **EJEMPLO 935**. HRMS calculado para $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; encontrado 532,2388 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4S)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 936)**

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (600 mg, 2,11 mmoles) en THF abs. (12 ml) y se enfrió hasta -78°C, después se añadió disolución de LDA (2,0 M, 1,2 ml, 2,4 mmoles) a la mezcla y se agitó a -78°C durante 1 hora, después se añadió yodometano (158 µl, 2,53 mmoles) a la mezcla, continuando la agitación a -78°C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Una parte del producto crudo (300 mg, 1,01 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (423 mg, 10,1 mmoles) se disolvieron en una mezcla PDO y agua (4 ml, v/v=1:1) y se agitó a 100°C durante 142 horas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa de HCl (1 N, 9,5 ml). El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir del producto crudo y la **Preparación R1e** como componente epóxido, el producto resultante (140 mg, 0,28 mmoles) se agitó entonces en disolución de TBAF (1 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmoles) a 90°C durante 24 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 25 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, ISO39).

El producto desililado resultante (23,5 mg, 0,065 mmoles) se agitó en mezcla de disolución acuosa de HCl (0,65 ml) y PDO (0,5 ml) a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó.

El producto crudo se hizo reaccionar con la **Preparación R1q-(3*R*,4*S*)** según el **Procedimiento General 7** para proporcionar el **EJEMPLO 936**. HRMS calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_3S$: 545,2460; encontrado 546,2546 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3S,4R)-1-bencil-3-(2-tienil)piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 937)**

Se disolvió 2-[(4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metoxi]etil-trimetil-silano (600 mg, 2,11 mmoles) en THF abs. (12 ml) y se enfrió hasta -78°C, después se añadió LDA (2,0 M, 1,2 ml, 2,4 mmoles) a

la mezcla y se agitó a -78°C durante 1 hora, después se añadió yodometano (158 µl, 2,53 mmoles) a la mezcla, continuando la agitación a -78°C durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 5µm, 5 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, gradiente).

Una parte del producto crudo (300 mg, 1,01 mmoles) e hidróxido de litio hidrato (423 mg, 10,1 mmoles) se disolvieron en una mezcla PDO y agua (4 ml, v/v=1:1) y se agitó a 100°C durante 142 horas. La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa de HCl (1 N, 9,5 ml). El compuesto sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó.

Usando el **Procedimiento General 5** empezando a partir del producto crudo y la **Preparación R1e** como componente epóxido, el producto resultante (140 mg, 0,28 mmoles) se agitó entonces en disolución de TBAF (1 M en THF, 1,4 ml, 1,4 mmoles) a 90°C durante 24 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EEO (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (2 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron. El residuo se purificó por LC preparativa (en columna C-18 Gemini-NX 10µm, 25 mM NH_4HCO_3 acuoso-MeCN, ISO39).

El producto desililado resultante (23,5 mg, 0,065 mmoles) se agitó en mezcla de disolución acuosa de HCl (0,65 ml) y PDO (0,5 ml) a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó.

El producto crudo se hizo reaccionar con la **Preparación R1q-(3*S*,4*R*)** según el **Procedimiento General 7** para proporcionar el **EJEMPLO 937**. HRMS calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_3S$: 545,246; encontrado 546,2527 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 938)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 938**. HRMS calculado para $C_{39}H_{41}N_9O_4S$: 731,3002; encontrado 732,3057 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 939)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 939**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2734; encontrado 718,2804 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 940)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 940**. HRMS calculado para $C_{39}H_{38}N_6O_5S_2$: 734,2345; encontrado 735,2417 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 941)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 941**. HRMS calculado para $C_{39}H_{40}N_8O_4S_2$: 748,2614; encontrado 749,2704 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 942)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de **R3cy** y **R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 942**. HRMS calculado para $C_{42}H_{43}N_7O_5S$: 757,3046; encontrado 758,3135 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]tieno[3,4-d] pirimidin-4-ona (EJEMPLO 943)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 943**. HRMS calculado para $C_{42}H_{42}N_6O_5S_2$: 774,2658; encontrado 775,2733 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 944)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y la **Preparación R1x** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 944**. HRMS calculado para $C_{40}H_{39}N_7O_4S$: 713,2784; encontrado 714,2859 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-ona (EJEMPLO 945)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 945**. HRMS calculado para $C_{40}H_{42}N_8O_4S$: 730,3050; encontrado 731,3113 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3-clorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 946)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ar** y la **Preparación R1x** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 946**. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_7O_4SCl$: 747,2395; encontrado 748,2461 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 947)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bo** y la **Preparación R1x** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 947**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2968 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(4-fluorofenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 948)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3as** y la **Preparación R1x** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 948**. HRMS calculado para $C_{40}H_{38}N_7O_4FS$: 731,2690; encontrado 732,2765 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 949)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y la **Preparación R1x** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 949**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_5S$: 743,2890; encontrado 744,2951 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 950)**

Se agitó 2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxilato de etilo (0,75 mmoles) con hidróxido de litio hidrato (3 mmoles) en una mezcla de agua (2 ml) y metanol (2 ml) a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa 1 N HCl (3 ml), después se evaporó. El ácido 2-(6-metoxi-3-piridil)tiazol-5-carboxílico crudo resultante se hizo reaccionar con **R3ax** según el **Procedimiento General 7** para proporcionar el **EJEMPLO 950**. HRMS calculado para $C_{41}H_{41}N_7O_6S$: 759,2839; encontrado 760,2908 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(2-furil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 951)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con ácido 2-furilborónico según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 951**. HRMS calculado para $C_{39}H_{39}N_7O_5S$: 717,2734; encontrado 718,2801 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(1-metilpirrol-3-il)tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 952)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y la **Preparación R1d** como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 952**. HRMS calculado para $C_{40}H_{41}N_7O_4S_2$: 747,2661; encontrado 748,2722 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona, enantiómero 1 (EJEMPLO 953)**

y

3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona, enantiómero 2 (EJEMPLO 954)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dm** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 953** y **EJEMPLO 954** y se separaron por cromatografía líquida.

EJEMPLO 953: HRMS calculado para $C_{41}H_{39}N_7O_4F_2S$: 763,2752; encontrado 382,6463 [forma $(M+2H)^{2+}$].

EJEMPLO 954: HRMS calculado para $C_{41}H_{39}N_7O_4F_2S$: 763,2752; encontrado 382,6463 [forma $(M+2H)^{2+}$].

▪ **3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona, enantiómero 1 (EJEMPLO 955)**

y

3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[trans-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona, enantiómero 2 (EJEMPLO 956)

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3dn** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvieron el **EJEMPLO 955** y **EJEMPLO 956** y se separaron por cromatografía líquida.

EJEMPLO 955: HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_5F_2S$: 793,2858; encontrado 794,2910 [forma $(M+H)^+$].

EJEMPLO 956: HRMS calculado para $C_{42}H_{41}N_7O_5F_2S$: 793,2858; encontrado 794,2960 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 957)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 5-(clorometil)-4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 957**. HRMS calculado para $C_{41}H_{43}N_7O_3S$: 713,3148; encontrado 714,3215 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-il]metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 958)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 5-(clorometil)-4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 958**. HRMS calculado para $C_{42}H_{45}N_7O_4S$: 743,3254; encontrado 744,3323 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-(3,5-dimetoxifenil)-3-[[4-hidroxi-1-[(3S,4S)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 959)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3af** y la **Preparación R1d** como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 959**. HRMS calculado para $C_{43}H_{45}N_7O_6S$: 787,3152; encontrado 788,3226 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirimidin-4-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 960)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 960**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,2303 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirimidin-4-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 961)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 4-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 961**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3140 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 962)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)-2-metoxi-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 962**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3126 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 963)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 4-(clorometil)-2-metoxi-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 963**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5$: 663,3169; encontrado 664,3251 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 964)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 964**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_5O_5FS$: 669,2421; encontrado 670,2489 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 965)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 965**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_5O_6FS$: 699,2527; encontrado 700,2596 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 966)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 966**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_5O_5FS$: 669,2421; encontrado 670,2492 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 967)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 967**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_5O_6FS$: 699,2527; encontrado 700,2598 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(4-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 968)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 968**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_5O_5FS$: 669,2421; encontrado 670,2494 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-(4-fluorofenil)sulfonil-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 969)**

Usando el **Procedimiento General 8** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 969**. HRMS calculado para $C_{37}H_{38}N_5O_6FS$: 699,2527; encontrado 700,2598 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-bromo-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 970)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 970**. HRMS calculado para $C_{29}H_{32}N_7O_3Br$: 605,1750; encontrado 606,1826 [forma $(M+H)^+$].

▪ **7-cloro-3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 971)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y 2-(clorometil)pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 971**. HRMS calculado para $C_{29}H_{31}N_6O_3SCl$: 578,1867; encontrado 579,1947 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazina-2-carbonil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 972)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y ácido pirazina-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 972**. HRMS calculado para $C_{35}H_{35}N_7O_4$: 617,2751; encontrado 618,2826 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazina-2-carbonil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 973)**

Usando el **Procedimiento General 7** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y ácido pirazina-2-carboxílico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 973**. HRMS calculado para $C_{36}H_{37}N_7O_5$: 647,2856; encontrado 648,2931 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(6-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 974)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-6-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 974**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3178 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(6-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 975)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-6-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 975**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3285 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 976)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-4,6-dimetil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 976**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_3$: 631,3271; encontrado 632,3338 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 977)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-4,6-dimetil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 977**. HRMS calculado para $C_{38}H_{43}N_7O_4$: 661,3377; encontrado 662,3424 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 978)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 970** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 978**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3022 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (EJEMPLO 979)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 970** y ácido (4-metoxifenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 979**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3127 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 980)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 971** y ácido fenilborónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 980**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_3S$: 620,2570; encontrado 621,2627 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 981)**

Usando el **Procedimiento General 9** empezando a partir del **EJEMPLO 971** y ácido (4-metoxifenil)borónico como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 981**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2676; encontrado 651,2745 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 982)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 3-(bromometil)piridazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 982**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3017 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 983)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 3-(bromometil)piridazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 983**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3139 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 984)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-5-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 984**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3172 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 985)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-5-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 985**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3314 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 986)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 986**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_7O_3$: 603,2958; encontrado 604,3022 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 987)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 987**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3128 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 988)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-4-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 988**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3158 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 989)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-4-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 989**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3298 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 990)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 4-(clorometil)-2-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 990**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3179 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 991)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 4-(clorometil)-2-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 991**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3282 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 992)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 3-(clorometil)-6-metoxi-piridazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 992**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3129 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 993)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 3-(clorometil)-6-metoxi-piridazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 993**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5$: 663,3169; encontrado 664,3223 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 994)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-3-metoxi-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 994**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_4$: 633,3064; encontrado 634,3142 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(3-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 995)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3bu** y 2-(clorometil)-3-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 995**. HRMS calculado para $C_{36}H_{39}N_7O_3$: 617,3114; encontrado 618,3214 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(3-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 996)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-3-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 996**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_4$: 647,3220; encontrado 648,3265 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 997)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ax** y 2-(clorometil)-3-metoxi-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 997**. HRMS calculado para $C_{37}H_{41}N_7O_5$: 663,3169; encontrado 664,3211 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-[[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 998)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ca** y 4-(clorometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 998**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_3$: 628,2910; encontrado 629,2987 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,3-d] pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 999)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ch** y 4-(bromometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 999**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_9O_3$: 631,3019; encontrado 632,3066 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[4-oxo-7-(2-piridil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1000)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3ca** y 4-(bromometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1000**. HRMS calculado para $C_{36}H_{36}N_8O_3$: 628,2910; encontrado 629,2976 [forma $(M+H)^+$].

▪ **5-[[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1001)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y 5-(bromometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 1001**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_9O_3$: 631,3019; encontrado 632,3068 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-[[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1002)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3cy** y 4-(clorometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 1002**. HRMS calculado para $C_{35}H_{37}N_9O_3$: 631,3019; encontrado 632,3071 [forma $(M+H)^+$].

▪ **4-[[(3R,4R)-4-[4-hidroxi-4-[[7-(1-metilpirazol-4-il)-4-oxo-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il]metil]piperidina-1-carbonil]-3-fenil-1-piperidil]metil]piridina-2-carbonitrilo (EJEMPLO 1003)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3dc** y 4-(clorometil)piridina-2-carbonitrilo como reactivos, el producto crudo resultante se hizo reaccionar con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol según el **Procedimiento General 9**, para proporcionar el **EJEMPLO 1003**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_8O_3S$: 648,2631; encontrado 649,2693 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1004)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)-5-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1004**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2793 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1005)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1005**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_3S$: 620,2570; encontrado 621,2619 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1006)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)-4-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1006**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2791 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-3-fenil-1-(pirimidin-4-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1007)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 4-(clorometil)pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1007**. HRMS calculado para $C_{35}H_{36}N_6O_3S$: 620,2570; encontrado 621,2656 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1008)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)-4,6-dimetil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1008**. HRMS calculado para $C_{37}H_{40}N_6O_3S$: 648,2883; encontrado 649,2952 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1009)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 4-(clorometil)-2-metoxi-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1009**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2744 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1010)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 4-(clorometil)-2-metil-pirimidina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1010**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2805 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(6-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1011)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)-6-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1011**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2792 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(3-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1012)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)-3-metil-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1012**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_3S$: 634,2726; encontrado 635,2782 [forma $(M+H)^+$].

▪ **3-[[4-hidroxi-1-[(3R,4R)-1-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona (EJEMPLO 1013)**

Usando el **Procedimiento General 6** empezando a partir de la **Preparación R3da** y 2-(clorometil)-3-metoxi-pirazina como reactivos, se obtuvo el **EJEMPLO 1013**. HRMS calculado para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$: 650,2675; encontrado 651,2764 [forma $(M+H)^+$].

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A: Evaluación de la inhibición de USP7 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 la 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_{50}), 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 evaluaron por el ensayo MTT y se llevaron a cabo en líneas celulares tumorales de mieloma múltiple MM1S o de linfoma de células del manto Z138. 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 (Carmichael et al., *Cancer Res.* 1987, 47, 936-942). 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.

Tabla 1: CI_{50} de la inhibición de USP7 y de citotoxicidad para células MM1S o Z138

Nota: las CI_{50} de citotoxicidad para la línea celular tumoral Z138 están subrayadas.

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
1	1,4E-07	2,8E-06	**19**	1,2E-08	2,4E-09
2	7,9E-08	NT	**20**	9,3E-09	NT
3	4,9E-09	3,3E-09	**21**	5,1E-08	1,9E-08
4	3,3E-09	3,4E-09	**22**	7,3E-08	NT
5	5,2E-08	2,1E-08	**23**	7,5E-09	4,8E-09
6	1,2E-07	NT	**24**	2,3E-08	7,4E-09
7	2,8E-08	5,0E-09	**25**	6,8E-09	1,1E-09
8	7,3E-08	NT	**26**	1,5E-08	2,7E-09
9	1,2E-08	4,3E-09	**27**	1,5E-08	9,1E-09
10	1,5E-08	1,1E-08	**28**	1,6E-08	1,1E-08
11	1,6E-08	7,6E-09	**29**	1,2E-08	2,8E-09
12	3,2E-08	1,6E-08	**30**	1,1E-08	6,5E-09
13	5,9E-09	6,1E-09	**31**	1,4E-08	1,7E-08
14	1,6E-08	1,5E-08	**32**	9,4E-09	1,5E-08
15	6,2E-09	2,4E-09	**33**	9,1E-09	2,4E-09
16	1,3E-08	7,1E-09	**34**	7,7E-09	9,1E-09
17	2,7E-08	5,9E-09	**35**	2,5E-08	7,6E-09
18	2,9E-08	4,6E-09	**36**	1,6E-08	2,6E-09

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
37	2,2E-08	7,7E-09	**69**	3,6E-08	2,1E-07
38	1,7E-08	5,1E-09	**70**	1,3E-07	NT
39	1,8E-08	NT	**71**	9,1E-08	NT
40	9,9E-09	4,23E-09	**72**	1,6E-08	4,0E-09
41	2,5E-08	NT	**73**	2,0E-08	7,6E-09
42	3,2E-08	NT	**74**	3,4E-08	1,7E-08
43	6,6E-08	NT	**75**	1,2E-08	6,4E-09
44	4,3E-08	5,2E-09	**76**	7,0E-09	2,8E-09
45	1,0E-07	NT	**77**	1,1E-08	4,1E-09
46	2,2E-08	NT	**78**	4,3E-09	2,4E-09
47	1,1E-08	2,56E-09	**79**	1,2E-08	5,0E-09
48	2,0E-08	NT	**80**	2,0E-08	8,3E-09
49	2,2E-08	NT	**81**	2,0E-08	9,5E-09
50	2,9E-08	7,3E-09	**82**	3,8E-08	1,6E-08
51	3,3E-08	1,0E-08	**83**	1,7E-09	4,7E-08
52	2,2E-08	9,7E-09	**84**	4,6E-09	2,5E-09
53	2,3E-08	NT	**85**	8,2E-09	9,6E-09
54	2,7E-08	5,48E-09	**86**	1,7E-08	2,1E-08
55	3,3E-08	1,0E-08	**87**	2,4E-08	3,8E-08
56	1,7E-08	NT	**88**	1,2E-08	6,1E-09
57	2,3E-08	7,84E-09	**89**	6,7E-09	1,9E-08
58	7,0E-08	1,42E-08	**90**	8,3E-09	6,6E-09
59	5,9E-08	NT	**91**	1,1E-08	2,0E-08
60	4,3E-08	NT	**92**	5,0E-09	5,3E-09
61	9,3E-09	NT	**93**	3,8E-09	7,0E-09
62	3,7E-08	NT	**94**	9,4E-09	6,3E-09
63	8,4E-05	NT	**95**	1,5E-08	3,2E-08
64	1,0E-07	7,7E-07	**96**	3,2E-08	1,5E-08
65	7,0E-08	NT	**97**	7,3E-08	NT
66	1,4E-07	NT	**98**	7,9E-08	NT
67	1,1E-07	NT	**99**	3,4E-08	1,7E-08
68	1,1E-07	NT	**100**	4,7E-08	1,7E-08

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
101	1,0E-07	2,4E-08	**133**	1,6E-08	6,9E-09
102	5,8E-08	1,2E-08	**134**	1,7E-08	4,1E-08
103	1,1E-08	6,2E-09	**135**	1,9E-08	4,8E-08
104	7,9E-09	7,2E-09	**136**	1,1E-08	4,9E-09
105	1,7E-08	3,6E-09	**137**	6,7E-09	4,8E-09
106	9,9E-09	9,2E-09	**138**	1,2E-08	8,3E-09
107	2,5E-08	2,1E-08	**139**	1,2E-08	1,2E-08
108	2,5E-08	4,3E-09	**140**	1,7E-08	9,9E-08
109	1,9E-08	7,4E-09	**141**	4,6E-08	NT
110	3,9E-08	1,3E-08	**142**	2,4E-08	4,5E-08
111	1,2E-08	1,6E-08	**143**	8,1E-07	NT
112	2,0E-08	9,0E-09	**144**	3,2E-08	5,3E-08
113	3,9E-08	1,7E-08	**145**	8,9E-08	NT
114	5,8E-08	9,3E-09	**146**	1,0E-07	NT
115	3,6E-08	1,4E-08	**147**	4,2E-07	3,5E-06
116	3,2E-08	1,0E-08	**148**	6,2E-08	2,9E-07
117	2,9E-08	1,3E-08	**149**	4,4E-09	2,4E-09
118	4,2E-08	2,6E-08	**150**	2,2E-08	1,4E-08
119	3,4E-08	3,8E-08	**151**	1,7E-08	3,1E-09
120	5,8E-08	1,1E-08	**152**	9,1E-09	2,3E-09
121	4,8E-08	1,8E-08	**153**	4,7E-08	8,8E-09
122	5,1E-09	7,67E-09	**154**	2,0E-08	3,7E-09
123	2,5E-08	5,2E-09	**155**	1,4E-08	5,5E-09
124	6,3E-08	NT	**156**	6,7E-09	2,0E-09
125	5,2E-08	1,17E-08/1,93E-08	**157**	2,1E-08	5,2E-09
126	5,5E-05	NT	**158**	5,2E-08	1,4E-08
127	1,1E-07	NT	**159**	6,4E-09	3,3E-09
128	6,4E-08	NT	**160**	1,6E-08	NT
129	1,3E-07	NT	**161**	1,5E-08	7,1E-08
130	1,5E-07	NT	**162**	7,4E-08	NT
131	1,0E-08	8,2E-09	**163**	3,2E-08	NT
132	1,2E-08	8,7E-09	**164**	6,1E-08	NT

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
165	3,6E-08	NT	**197**	1,9E-08	1,3E-07
166	9,3E-08	NT	**198**	1,4E-07	NT
167	3,7E-08	3,2E-07	**199**	1,1E-07	NT
168	9,1E-08	NT	**200**	2,4E-07	NT
169	2,4E-07	NT	**201**	2,8E-08	NT
170	5,7E-08	NT	**202**	7,5E-07	NT
171	9,7E-08	NT	**203**	2,6E-08	6,9E-08
172	1,6E-08	3,9E-08	**204**	1,5E-07	NT
173	2,5E-08	6,4E-08	**205**	7,2E-08	1,2E-07
174	2,3E-08	NT	**206**	4,1E-08	4,4E-08
175	4,1E-08	NT	**207**	1,5E-07	NT
176	8,4E-08	NT	**208**	6,5E-08	NT
177	5,8E-07	NT	**209**	1,2E-07	NT
178	2,7E-08	1,2E-07	**210**	1,3E-07	NT
179	3,8E-07	NT	**211**	4,7E-07	NT
180	9,9E-08	NT	**212**	4,5E-08	NT
181	5,9E-07	NT	**213**	2,7E-08	1,1E-07
182	1,1E-08	5,3E-08	**214**	4,1E-08	1,7E-07
183	1,0E-08	3,6E-08	**215**	8,3E-08	NT
184	1,5E-05	1,3E-05	**216**	1,2E-07	NT
185	1,6E-08	5,7E-08	**217**	2,7E-08	1,4E-07
186	9,0E-08	NT	**218**	1,4E-07	NT
187	1,8E-07	NT	**219**	5,2E-08	1,6E-07
188	2,3E-08	NT	**220**	4,5E-08	3,8E-07
189	1,7E-08	1,2E-07	**221**	6,8E-08	NT
190	1,9E-08	1,7E-07	**222**	1,9E-07	NT
191	6,4E-08	NT	**223**	1,4E-07	NT
192	9,5E-08	NT	**224**	1,5E-07	NT
193	1,1E-07	6,2E-07	**225**	6,0E-08	NT
194	1,7E-07	NT	**226**	3,1E-07	NT
195	7,3E-08	NT	**227**	4,7E-08	NT
196	4,6E-08	NT	**228**	9,7E-08	NT

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
229	3,4E-07	1,6E-07	**261**	3,6E-08	1,3E-07
230	3,4E-07	NT	**262**	1,0E-07	NT
231	9,3E-07	NT	**263**	2,1E-08	2,8E-08
232	2,2E-07	NT	**264**	9,6E-08	NT
233	1,2E-06	NT	**265**	1,3E-07	NT
234	6,3E-08	NT	**266**	3,0E-08	3,8E-07
235	3,5E-08	4,1E-08	**267**	4,7E-08	6,5E-08
236	9,3E-08	NT	**268**	7,4E-08	NT
237	1,1E-07	NT	**269**	4,4E-08	1,7E-07
238	1,6E-07	NT	**270**	4,4E-08	4,5E-08
239	4,2E-08	1,0E-07	**271**	1,5E-07	NT
240	1,1E-06	NT	**272**	2,6E-08	3,8E-07
241	8,4E-08	NT	**273**	1,0E-07	NT
242	1,8E-07	NT	**274**	8,2E-07	NT
243	1,4E-06	NT	**275**	3,3E-07	NT
244	2,8E-07	NT	**276**	8,7E-08	NT
245	2,2E-07	NT	**277**	8,6E-08	NT
246	1,8E-08	4,6E-08	**278**	5,4E-08	NT
247	8,2E-08	NT	**279**	1,2E-07	NT
248	3,4E-07	NT	**280**	5,5E-08	NT
249	1,2E-07	NT	**281**	2,6E-08	1,8E-07
250	1,8E-07	NT	**282**	1,2E-07	NT
251	4,3E-07	NT	**283**	1,0E-07	NT
252	1,6E-07	NT	**284**	4,1E-08	NT
253	4,6E-08	1,5E-07	**285**	1,6E-08	NT
254	2,3E-08	1,2E-07	**286**	1,5E-08	NT
255	2,9E-08	1,8E-07	**287**	2,5E-08	NT
256	5,5E-08	1,0E-07	**288**	6,0E-09	2,3E-08
257	8,0E-08	NT	**289**	1,2E-08	5,4E-08
258	9,7E-08	NT	**290**	7,4E-09	2,0E-09
259	3,1E-08	1,7E-07	**291**	8,4E-09	2,5E-09
260	2,2E-08	7,4E-08	**292**	5,8E-09	2,0E-09

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
293	4,0E-09	2,2E-09	**325**	8,6E-08	NT
294	9,8E-09	5,6E-09	**326**	7,9E-08	NT
295	8,0E-09	5,3E-09	**327**	3,9E-08	9,8E-08
296	2,3E-08	1,1E-08	**328**	2,0E-08	NT
297	1,4E-08	NT	**329**	1,8E-08	5,0E-08
298	1,4E-08	1,1E-08	**330**	2,0E-08	7,6E-08
299	3,9E-08	1,3E-08	**331**	4,4E-08	NT
300	2,5E-08	NT	**332**	3,2E-08	8,3E-09
301	1,3E-06	5,5E-07	**333**	1,9E-08	3,3E-08
302	1,6E-08	7,1E-09	**334**	7,1E-09	5,1E-09
303	1,5E-08	4,0E-09	**335**	1,1E-08	8,9E-09
304	5,7E-09	1,5E-08	**336**	2,4E-08	7,2E-08
305	1,8E-08	3,4E-08	**337**	2,1E-08	1,1E-07
306	1,1E-08	7,3E-09	**338**	1,4E-08	1,2E-06
307	1,4E-08	5,4E-09	**339**	2,5E-08	2,1E-08
308	1,2E-08	5,4E-09	**340**	5,0E-07	NT
309	1,1E-08	9,1E-09	**341**	2,6E-08	6,4E-08
310	3,6E-08	1,5E-08	**342**	2,3E-07	NT
311	1,2E-08	1,4E-08	**343**	3,3E-08	NT
312	5,5E-09	9,6E-09	**344**	9,6E-09	1,1E-08
313	8,2E-09	8,2E-09	**345**	1,1E-07	NT
314	2,1E-08	3,4E-08	**346**	2,1E-08	2,2E-09
315	4,9E-08	NT	**347**	1,5E-08	1,6E-09
316	1,2E-07	NT	**348**	1,2E-08	1,6E-09
317	5,3E-08	NT	**349**	7,6E-08	NT
318	8,7E-08	NT	**350**	3,5E-07	NT
319	6,4E-08	NT	**351**	5,7E-07	NT
320	1,6E-07	NT	**352**	3,9E-07	NT
321	1,0E-07	NT	**353**	1,2E-07	NT
322	1,4E-07	NT	**354**	3,9E-08	2,7E-07
323	2,3E-07	NT	**355**	4,1E-08	NT
324	7,2E-08	NT	**356**	1,4E-08	3,3E-08

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
357	6,4E-08	NT	**389**	1,7E-07	NT
358	4,5E-08	NT	**390**	3,9E-08	NT
359	4,1E-08	NT	**391**	6,0E-08	6,9E-08
360	1,1E-07	NT	**392**	8,0E-08	NT
361	7,2E-08	NT	**393**	6,2E-08	NT
362	2,9E-08	1,9E-07	**394**	6,0E-08	NT
363	2,8E-08	7,0E-08	**395**	6,6E-08	NT
364	3,5E-08	2,8E-07	**396**	1,7E-08	4,5E-08
365	4,2E-08	1,2E-07	**397**	2,8E-08	9,4E-08
366	3,8E-08	2,3E-07	**398**	3,3E-08	6,0E-08
367	2,0E-08	1,4E-07	**399**	3,6E-08	2,5E-08
368	2,7E-08	1,2E-07	**400**	4,8E-08	NT
369	2,6E-08	3,8E-08	**401**	2,9E-08	9,3E-08
370	1,0E-07	NT	**402**	2,7E-08	3,7E-08
371	5,4E-08	NT	**403**	1,4E-08	8,8E-08
372	9,4E-08	NT	**404**	1,9E-08	1,2E-07
373	3,4E-08	4,9E-08	**405**	3,5E-08	NT
374	2,8E-08	4,5E-08	**406**	2,3E-08	9,8E-08
375	4,4E-08	4,0E-08	**407**	2,4E-08	9,0E-08
376	3,1E-08	5,2E-08	**408**	2,1E-08	4,5E-08
377	3,7E-08	8,6E-08	**409**	5,2E-08	NT
378	3,1E-08	5,6E-08	**410**	4,0E-08	1,5E-07
379	9,2E-08	NT	**411**	4,8E-08	NT
380	9,8E-08	NT	**412**	2,4E-08	1,1E-07
381	4,3E-08	NT	**413**	3,5E-08	NT
382	2,1E-08	3,2E-08	**414**	1,3E-08	NT
383	1,9E-08	1,6E-08	**415**	2,0E-08	3,0E-08
384	1,6E-08	2,5E-08	**416**	1,9E-08	2,6E-08
385	2,5E-08	2,8E-08	**417**	2,5E-08	5,7E-08
386	2,1E-08	2,2E-08	**418**	3,0E-08	4,7E-08
387	1,5E-08	2,4E-08	**419**	2,3E-08	1,2E-07
388	5,4E-08	4,3E-08	**420**	2,3E-08	6,9E-08

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
421	2,6E-08	1,0E-07	**453**	2,7E-08	6,4E-08
422	2,8E-08	9,2E-08	**454**	1,1E-08	1,5E-08
423	2,8E-08	8,3E-08	**455**	1,1E-08	8,4E-09
424	3,1E-08	1,4E-07	**456**	8,6E-09	1,3E-08
425	8,0E-09	4,5E-08	**457**	1,7E-08	2,8E-08
426	1,9E-08	1,1E-07	**458**	1,5E-08	1,2E-08
427	1,9E-08	6,4E-08	**459**	8,7E-09	1,8E-08
428	4,2E-08	2,5E-07	**460**	6,1E-09	NT
429	7,3E-08	NT	**461**	1,9E-07	NT
430	4,2E-07	NT	**462**	9,9E-08	NT
431	1,1E-07	NT	**463**	7,6E-08	NT
432	3,8E-08	2,9E-08	**464**	4,0E-08	4,3E-08
433	1,5E-08	2,0E-08	**465**	2,1E-08	3,3E-08
434	6,5E-08	2,5E-07	**466**	3,9E-08	3,7E-08
435	1,6E-08	5,7E-09	**467**	7,0E-08	NT
436	1,4E-08	2,7E-09	**468**	9,8E-08	NT
437	6,7E-08	1,3E-08	**469**	5,0E-08	NT
438	1,3E-08	1,5E-08	**470**	2,6E-08	2,4E-08
439	2,3E-08	1,5E-08	**471**	2,7E-08	2,5E-07
440	1,0E-08	1,7E-08	**472**	2,5E-08	1,3E-07
441	4,1E-08	NT	**473**	1,2E-07	NT
442	3,6E-08	7,9E-08	**474**	4,7E-08	NT
443	4,2E-08	NT	**475**	1,1E-07	NT
444	1,0E-07	NT	**476**	7,8E-08	NT
445	1,7E-08	1,1E-08	**477**	8,0E-08	NT
446	1,6E-08	4,0E-09	**478**	6,1E-08	NT
447	7,1E-09	4,9E-09	**479**	2,8E-08	NT
448	9,4E-09	1,7E-09	**480**	1,9E-08	7,6E-08
449	1,8E-08	3,4E-09	**481**	8,2E-08	NT
450	1,5E-08	1,8E-08	**482**	1,1E-08	1,9E-09
451	3,7E-08	5,0E-08	**483**	1,5E-08	5,6E-09
452	2,5E-08	2,2E-08	**484**	1,5E-08	2,0E-09

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
485	4,6E-08	2,6E-09	**517**	9,9E-09	6,2E-09
486	5,5E-09	7,1E-09	**518**	2,6E-08	3,5E-09
487	6,1E-09	8,4E-09	**519**	4,9E-09	4,0E-09
488	8,2E-08	NT	**520**	9,7E-09	5,6E-09
489	2,6E-08	6,0E-08	**521**	3,4E-08	3,1E-09
490	3,1E-08	5,4E-08	**522**	4,3E-08	9,8E-09
491	4,8E-08	7,0E-08	**523**	4,7E-09	1,9E-09
492	7,1E-08	NT	**524**	5,5E-09	2,8E-09
493	1,4E-08	2,6E-09	**525**	8,8E-09	3,5E-09
494	1,9E-08	4,2E-09	**526**	1,8E-08	8,6E-09
495	1,3E-08	2,7E-09	**527**	1,6E-08	9,8E-09
496	5,0E-08	2,6E-09	**528**	6,6E-09	3,5E-09
497	1,8E-08	2,7E-09	**529**	6,7E-09	3,0E-09
498	4,3E-09	6,0E-09	**530**	2,2E-08	3,1E-09
499	1,2E-08	2,0E-09	**531**	5,5E-09	2,1E-09
500	1,5E-07	NT	**532**	2,7E-08	1,1E-07
501	7,2E-08	8,8E-09	**533**	1,3E-08	8,1E-08
502	5,1E-08	7,2E-09	**534**	2,1E-08	5,0E-08
503	4,3E-07	NT	**535**	9,0E-08	NT
504	2,0E-07	1,4E-08	**536**	2,9E-08	NT
505	5,9E-09	2,9E-09	**537**	4,0E-08	NT
506	5,6E-09	2,1E-09	**538**	5,3E-08	NT
507	1,2E-07	NT	**539**	4,5E-08	NT
508	1,9E-08	6,9E-09	**540**	2,0E-08	NT
509	3,1E-08	1,5E-08	**541**	2,0E-08	1,0E-07
510	3,3E-08	2,0E-08	**542**	1,4E-08	7,9E-08
511	4,6E-08	7,8E-08	**543**	1,6E-08	6,2E-08
512	2,0E-07	NT	**544**	1,4E-08	4,9E-08
513	1,5E-07	NT	**545**	1,4E-08	1,3E-07
514	1,1E-07	NT	**546**	3,5E-08	8,9E-08
515	1,5E-07	NT	**547**	1,7E-08	1,4E-07
516	4,9E-08	6,5E-09	**548**	1,2E-08	9,4E-08

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
549	1,9E-08	6,5E-08	**581**	4,5E-08	NT
550	2,9E-08	NT	**582**	4,1E-08	NT
551	1,7E-08	4,2E-08	**583**	2,4E-08	NT
552	1,8E-08	NT	**584**	1,2E-08	1,4E-08
553	1,3E-08	8,1E-08	**585**	1,2E-07	NT
554	1,9E-08	4,5E-08	**586**	5,4E-08	NT
555	3,2E-08	4,2E-08	**587**	8,0E-08	NT
556	1,1E-08	2,0E-07	**588**	5,4E-08	NT
557	2,4E-08	NT	**589**	3,6E-07	NT
558	1,8E-08	6,7E-08	**590**	2,0E-07	NT
559	2,5E-08	NT	**591**	1,1E-07	NT
560	2,4E-08	1,4E-07	**592**	9,0E-08	NT
561	2,4E-08	NT	**593**	8,9E-08	NT
562	9,6E-09	5,6E-08	**594**	1,8E-07	NT
563	1,1E-08	8,6E-08	**595**	1,7E-08	1,1E-07
564	1,1E-08	7,1E-08	**596**	1,6E-08	4,9E-08
565	9,6E-09	4,5E-08	**597**	1,8E-08	5,6E-08
566	3,3E-08	NT	**598**	2,5E-08	8,5E-08
567	2,3E-08	NT	**599**	6,7E-09	4,0E-08
568	1,4E-08	5,4E-08	**600**	3,3E-08	7,3E-08
569	3,4E-07	NT	**601**	3,1E-08	4,8E-08
570	5,0E-07	NT	**602**	7,7E-09	4,0E-08
571	4,3E-07	NT	**603**	3,6E-08	7,6E-08
572	2,9E-08	2,8E-07	**604**	2,0E-08	4,2E-08
573	2,1E-08	2,1E-07	**605**	2,4E-08	4,7E-08
574	4,8E-08	1,5E-07	**606**	4,1E-08	9,6E-08
575	6,1E-08	1,2E-07	**607**	4,4E-08	NT
576	2,2E-07	NT	**608**	3,1E-08	3,6E-08
577	1,2E-07	NT	**609**	1,4E-08	2,7E-08
578	1,3E-07	NT	**610**	3,8E-08	8,6E-08
579	5,2E-08	NT	**611**	2,1E-08	5,5E-08
580	1,3E-07	NT	**612**	6,0E-08	3,6E-08

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
613	3,2E-08	6,4E-08	**645**	2,2E-08	NT
614	5,6E-08	NT	**646**	7,0E-08	NT
615	6,9E-08	NT	**647**	3,2E-08	2,6E-08
616	6,1E-08	6,2E-08	**648**	6,9E-08	NT
617	3,5E-08	8,9E-08	**649**	1,5E-08	2,7E-08
618	2,0E-08	3,4E-08	**650**	1,9E-08	3,8E-08
619	3,8E-08	3,0E-08	**651**	2,8E-08	8,9E-08
620	3,0E-08	5,0E-08	**652**	1,4E-08	8,2E-08
621	4,1E-08	NT	**653**	2,4E-08	1,1E-07
622	5,7E-08	NT	**654**	1,9E-08	8,9E-08
623	2,7E-08	3,5E-08	**655**	2,7E-08	4,7E-08
624	6,2E-08	NT	**656**	2,7E-08	8,6E-08
625	3,1E-08	4,0E-08	**657**	6,2E-08	NT
626	1,2E-08	1,2E-08	**658**	6,2E-07	NT
627	2,0E-08	1,8E-08	**659**	5,7E-07	NT
628	4,1E-08	NT	**660**	7,7E-07	NT
629	1,2E-08	9,2E-09	**661**	3,8E-07	NT
630	2,5E-08	2,6E-08	**662**	2,6E-07	NT
631	3,1E-08	3,4E-08	**663**	1,6E-07	NT
632	1,0E-08	9,4E-09	**664**	2,2E-07	NT
633	1,9E-08	1,4E-08	**665**	2,3E-07	NT
634	1,7E-08	1,4E-08	**666**	3,4E-08	9,7E-08
635	4,0E-08	8,3E-08	**667**	3,2E-08	8,7E-08
636	2,7E-08	2,8E-08	**668**	3,1E-08	1,1E-07
637	3,3E-08	5,4E-08	**669**	2,7E-08	1,1E-07
638	3,8E-08	7,9E-08	**670**	6,7E-07	NT
639	9,0E-08	NT	**671**	3,0E-08	5,9E-08
640	3,0E-08	5,4E-08	**672**	2,8E-08	6,3E-08
641	2,5E-08	5,0E-08	**673**	1,6E-08	2,8E-08
642	2,0E-08	5,4E-08	**674**	2,6E-08	1,2E-07
643	3,2E-08	5,4E-08	**675**	2,7E-08	6,3E-08
644	6,2E-08	NT	**676**	2,9E-08	5,6E-08

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
677	4,2E-08	NT	**709**	1,6E-08	2,0E-08
678	1,9E-08	4,1E-08	**710**	2,9E-08	4,3E-08
679	5,8E-07	NT	**711**	3,6E-08	NT
680	5,8E-07	NT	**712**	2,2E-08	NT
681	5,9E-07	NT	**713**	7,9E-09	1,7E-08
682	1,3E-08	1,5E-08	**714**	1,1E-08	1,6E-08
683	1,8E-08	1,4E-08	**715**	1,0E-08	4,1E-09
684	1,2E-08	4,7E-08	**716**	1,3E-08	5,8E-09
685	7,8E-09	2,1E-08	**717**	7,1E-09	3,1E-09
686	2,3E-07	NT	**718**	7,3E-09	2,8E-09
687	1,6E-08	3,3E-08	**719**	9,4E-09	1,5E-09
688	1,5E-08	3,2E-08	**720**	8,6E-09	5,0E-09
689	1,7E-08	2,2E-08	**721**	1,8E-08	7,8E-09
690	1,0E-08	1,6E-08	**722**	2,2E-08	2,4E-09
691	1,2E-08	1,9E-08	**723**	1,2E-08	6,5E-09
692	2,0E-08	2,0E-08	**724**	5,1E-09	3,6E-09
693	3,2E-08	2,6E-08	**725**	4,4E-08	4,7E-09
694	1,9E-08	4,1E-08	**726**	3,4E-09	3,9E-09
695	2,0E-08	4,9E-08	**727**	1,7E-08	1,4E-09
696	2,1E-08	4,5E-08	**728**	4,0E-08	6,4E-09
697	1,4E-08	1,4E-08	**729**	2,6E-08	2,7E-09
698	2,0E-08	1,9E-08	**730**	5,0E-08	2,4E-09
699	8,0E-09	1,2E-08	**731**	6,9E-08	4,0E-09
700	2,4E-08	3,9E-08	**732**	1,7E-08	4,3E-09
701	2,2E-08	3,4E-08	**733**	2,3E-08	5,7E-09
702	2,4E-08	1,8E-07	**734**	1,5E-08	3,1E-09
703	2,6E-08	1,6E-07	**735**	1,6E-08	2,3E-09
704	2,9E-08	5,6E-08	**736**	1,5E-08	1,2E-08
705	7,7E-09	1,1E-08	**737**	2,0E-09	3,3E-09
706	1,1E-07	NT	**738**	2,1E-08	2,8E-09
707	2,9E-07	NT	**739**	6,5E-09	1,7E-09
708	9,9E-08	NT	**740**	4,3E-09	1,5E-09

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
741	4,5E-09	7,1E-09	**773**	4,8E-08	NT
742	2,9E-09	6,8E-09	**774**	1,5E-09	4,1E-09
743	4,9E-09	4,2E-09	**775**	4,8E-09	4,0E-09
744	1,0E-08	2,9E-09	**776**	1,8E-09	2,3E-09
745	9,2E-09	3,0E-09	**777**	5,3E-09	1,1E-08
746	5,1E-09	1,5E-08	**778**	1,0E-08	1,7E-08
747	5,2E-09	3,7E-09	**779**	5,5E-08	NT
748	4,8E-09	5,8E-09	**780**	1,2E-07	NT
749	1,3E-08	7,04E-09	**781**	2,0E-07	NT
750	7,7E-09	2,3E-09	**782**	6,5E-08	NT
751	1,3E-08	1,6E-09	**783**	1,7E-07	NT
752	2,3E-08	4,2E-08	**784**	7,5E-08	NT
753	2,6E-08	1,0E-07	**785**	1,7E-07	NT
754	2,4E-08	4,4E-08	**786**	1,2E-08	4,0E-08
755	2,8E-08	3,8E-08	**787**	3,9E-08	4,6E-08
756	1,1E-08	1,4E-08	**788**	1,4E-07	NT
757	1,9E-08	3,5E-08	**789**	2,4E-08	1,0E-07
758	1,8E-08	6,9E-08	**790**	2,0E-08	2,3E-07
759	2,3E-08	NT	**791**	1,5E-08	9,5E-08
760	8,3E-08	NT	**792**	2,2E-08	9,9E-08
761	5,1E-08	NT	**793**	1,2E-07	NT
762	5,3E-07	NT	**794**	2,6E-07	NT
763	2,6E-08	3,0E-07	**795**	1,4E-07	NT
764	5,4E-08	NT	**796**	7,2E-08	NT
765	7,6E-08	NT	**797**	5,7E-07	NT
766	8,5E-08	NT	**798**	9,8E-08	NT
767	3,5E-08	2,4E-08	**799**	2,0E-07	NT
768	5,1E-09	6,6E-08	**800**	5,1E-07	NT
769	2,1E-08	5,2E-08	**801**	4,9E-08	NT
770	1,1E-08	3,8E-07	**802**	1,3E-07	NT
771	8,5E-09	1,6E-07	**803**	3,6E-08	NT
772	3,0E-08	3,8E-07	**804**	1,5E-07	NT

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
805	3,1E-08	8,9E-06	**836**	2,6E-07	NT
806	1,8E-08	1,4E-07	**837**	3,6E-07	NT
807	1,3E-08	6,7E-09	**838**	7,9E-08	NT
808	9,6E-09	2,5E-09	**839**	1,2E-07	NT
809	3,3E-09	5,6E-09	**840**	4,7E-07	NT
810	1,6E-08	1,1E-08	**841**	3,2E-07	NT
811	7,1E-09	4,2E-09	**842**	5,6E-07	NT
812	4,9E-09	4,1E-09	**843**	7,4E-08	NT
813	1,0E-08	5,2E-09	**844**	3,7E-08	2,8E-07
814	1,4E-08	NT	**845**	6,5E-08	NT
815	3,6E-08	1,6E-07	**846**	1,9E-08	1,3E-06
816	3,6E-08	2,3E-08	**847**	8,3E-06	NT
817	3,0E-08	1,6E-08	**848**	1,5E-07	NT
818	48,2% a 400µM	NT	**849**	2,9E-07	NT
819	2,2E-07	NT	**850**	2,1E-08	NT
820	58,5% a 400µM	NT	**851**	2,4E-08	NT
821	1,8E-07	NT	**852**	1,0E-07	NT
822	68,6% a 400µ	NT	**853**	1,3E-07	NT
823	1,1E-07	NT	**854**	7,5E-08	NT
824	1,8E-07	NT	**855**	8,5E-08	NT
825	1,2E-07	NT	**856**	3,9E-08	3,8E-07
826	4,3E-07	NT	**857**	8,6E-08	NT
827	2,4E-07	NT	**858**	1,1E-07	NT
828	4,2E-08	4,3E-07	**859**	6,5E-08	NT
829	5,7E-08	NT	**860**	8,2E-08	NT
830	3,4E-07	NT	**861**	5,6E-08	4,1E-07
831	3,1E-06	NT	**862**	7,3E-08	1,6E-07
832	1,7E-06	NT	**863**	2,9E-08	1,1E-07
833	3,2E-07	NT	**864**	3,1E-08	1,0E-07
834	8,6E-08	NT	**865**	1,5E-08	6,4E-08
835	1,7E-07	NT	**866**	8,8E-08	NT

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	**EJEMPLO**	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
867	1,5E-07	NT	**899**	5,3E-07	NT
868	2,5E-08	1,6E-07	**900**	1,4E-07	NT
869	7,3E-08	NT	**901**	1,5E-08	NT
870	4,5E-08	NT	**902**	2,9E-08	NT
871	5,8E-08	NT	**903**	1,4E-07	NT
872	3,1E-08	3,1E-08	**904**	5,5E-08	NT
873	8,6E-09	3,2E-08	**905**	1,2E-08	NT
874	1,5E-08	6,4E-09	**906**	2,2E-08	NT
875	2,2E-08	1,8E-08	**907**	3,8E-08	NT
876	2,7E-08	2,3E-08	**908**	3,7E-08	5,8E-09
877	1,7E-08	1,5E-08	**909**	2,4E-08	2,8E-09
878	5,2E-09	4,4E-09	**910**	4,1E-07	NT
879	1,6E-08	NT	**911**	2,3E-08	NT
880	3,9E-08	5,5E-08	**912**	1,1E-08	1,06E-08/2,01E-08
881	3,9E-08	6,6E-08	**913**	2,2E-08	2,94E-08
882	4,6E-09	8,2E-09	**914**	7,9E-09	6,41E-09
883	5,3E-09	3,7E-09	**915**	3,5E-08	1,69E-08/2,29E-08
884	9,8E-09	3,1E-09	**916**	2,5E-08	3,79E-08
885	3,6E-08	1,2E-08	**917**	2,8E-08	9,48E-08
886	9,1E-09	1,6E-09	**918**	1,2E-07	NT
887	9,8E-09	2,8E-09	**919**	3,3E-08	2,86E-09
888	1,1E-08	5,6E-09	**920**	2,7E-08	2,1E-08
889	3,0E-09	1,3E-08	**921**	9,7E-09	4,2E-09
890	2,6E-08	NT	**922**	8,1E-07	NT
891	1,6E-08	3,77E-08	**923**	2,6E-08	7,5E-09
892	2,6E-08	7,7E-08	**924**	1,2E-08	2,11E-09
893	8,6E-09	2,3E-08	**925**	5,6E-09	4,6E-09
894	4,8E-09	6,4E-09	**926**	1,4E-08	5,3E-08
895	6,3E-09	4,7E-09	**927**	2,8E-07	NT
896	4,1E-09	3,1E-09	**928**	6,4E-08	NT
897	3,2E-09	2,0E-09	**929**	1,5E-07	NT
898	6,4E-09	2,2E-09	**930**	4,1E-07	NT

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
931	1,2E-07	NT	**963**	3,78E-08	1,49E-09
932	1,7E-08	5,7E-08	**964**	8,61E-08	NT
933	1,1E-08	4,1E-08	**965**	9,40E-08	NT
934	2,3E-05	NT	**966**	4,73E-08	4,11E-09
935	1,7E-07	7,9E-07	**967**	4,23E-08	2,21E-09
936	2,0E-05	NT	**968**	1,74E-07	NT
937	2,6E-07	NT	**969**	1,53E-07	NT
938	2,58E-08	1,78E-08	**970**	3,07E-08	9,92E-08
939	2,91E-08	3,25E-08	**971**	3,35E-08	2,86E-07
940	1,25E-08	7,48E-09	**972**	6,09E-08	NT
941	1,43E-08	3,99E-09	**973**	5,19E-08	9,67E-09
942	1,02E-08	1,56E-09	**974**	2,79E-08	3,66E-09
943	6,62E-09	1,48E-09	**975**	2,44E-08	2,92E-09
944	1,01E-08	3,19E-09	**976**	5,76E-08	6,67E-09
945	5,28E-08	6,32E-09	**977**	4,70E-08	3,95E-09
946	1,80E-08	6,08E-09	**978**	5,93E-08	1,20E-08
947	1,44E-08	1,96E-09	**979**	4,58E-08	7,15E-09
948	8,13E-09	2,73E-09	**980**	4,44E-08	9,71E-09
949	7,34E-09	2,01E-09	**981**	4,79E-08	8,68E-09
950	1,22E-08	3,36E-09	**982**	6,77E-08	1,23E-08
951	3,19E-08	4,66E-08	**983**	7,25E-08	2,92E-09
952	1,73E-07	NT	**984**	3,11E-08	1,34E-09
953	2,14E-08	1,51E-09	**985**	3,25E-08	1,35E-09
954	1,92E-07	NT	**986**	4,56E-08	2,08E-09
955	1,31E-08	1,18E-09	**987**	5,15E-08	1,92E-09
956	1,36E-07	NT	**988**	6,09E-08	6,05E-09
957	1,52E-08	2,75E-09	**989**	7,86E-08	3,50E-09
958	1,74E-08	2,40E-09	**990**	4,69E-08	1,99E-09
959	1,19E-06	1,24E-06	**991**	4,60E-08	8,32E-10
960	5,19E-08	2,81E-09	**992**	6,29E-08	3,03E-09
961	3,58E-08	2,10E-09	**993**	6,43E-08	1,52E-09
962	3,78E-08	1,90E-09	**994**	6,35E-08	9,57E-09

EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT	EJEMPLO	CI_{50} (M) USP7 FLINT	CI_{50} (M) MTT
995	8,82E-08	7,82E-09	**1005**	4,52E-08	8,38E-09
996	5,29E-08	2,81E-09	**1006**	5,27E-08	1,16E-08
997	3,16E-08	4,21E-09	**1007**	2,43E-08	1,32E-08
998	6,01E-08	4,48E-08	**1008**	4,65E-08	1,21E-08
999	3,40E-08	1,62E-08	**1009**	2,40E-08	7,61E-09
1000	7,97E-08	4,13E-08	**1010**	2,84E-08	6,27E-09
1001	1,09E-07	NT	**1011**	2,71E-08	1,09E-08
1002	8,61E-08	1,25E-07	**1012**	2,75E-08	1,92E-08
1003	3,90E-08	4,07E-08	**1013**	4,76E-08	2,14E-08
1004	1,81E-08	6,77E-09			

NT: no ensayado

Para los inhibidores parciales, se indica el porcentaje de intensidad de fluorescencia para una concentración dada del compuesto de ensayo. De acuerdo con esto, 48,2% a 400 µM significa que se observa un 48,2% de intensidad de fluorescencia para una concentración de compuesto de ensayo igual a 400 µM.

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 leucemia linfoblástica aguda.

Se injertan células tumorales humanas subcutáneamente en ratones inmunosuprimidos.

Cuando el volumen tumoral (TV) alcanza aproximadamente 200 mm^3, los ratones se tratan *per os* con los diferentes compuestos una vez al día durante 5 días en tratamiento/2 días sin tratamiento durante 3 semanas. La masa tumoral se mide dos veces semanalmente desde el inicio del tratamiento.

Los compuestos de la invención presentan actividades anti-tumorales representadas por la TGI (inhibición del crecimiento tumoral) al final del periodo de tratamiento que varían de 40 a 133,4%. 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:

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 Ejemplos 1 a 1013 .....5 g

Almidón de trigo .....20 g

Almidón de maíz .....20 g

Lactosa .....30 g

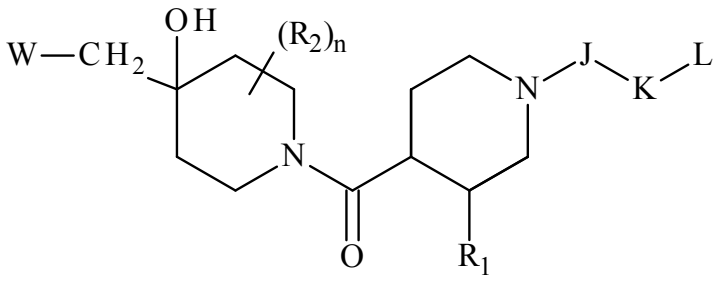
Estearato de magnesio .....2 g

Sílice .....1 g

Hidroxipropilcelulosa .....2 g

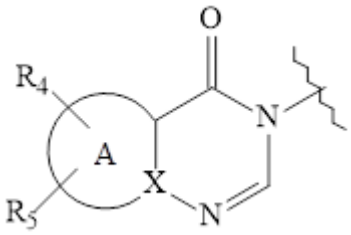
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

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

  - A representa un anillo heteroarilo,
  - X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
  - R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo -Y_1-NR_6R_7, un grupo -Y_1-OR_6, un grupo haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y_1-Cy_3, un grupo -Cy_3-R_7, un grupo -Cy_3-OR_7, o un grupo -Y_1-NR_6-C(O)-R_7,
  - R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

- R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo -Y_2-Cy_4,
- Y_1 e Y_2 independientemente uno de otro representan un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_4) lineal o ramificado,

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

♦ Cy_2, Cy_3 y Cy_4 independientemente 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 mono 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 mono o bicíclico fusionado que contiene de 3 a 7 miembros en el anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo no aromático mono 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(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', -Y_1-$S(O)_m$-R', oxo (o *N*-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -Y_1-NR'-C(O)-R'', -Y_1-NR'-C(O)-OR'', halógeno, ciclopropilo, y piridinilo que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

entendiéndose que R' y R'' independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo fenilo, un grupo

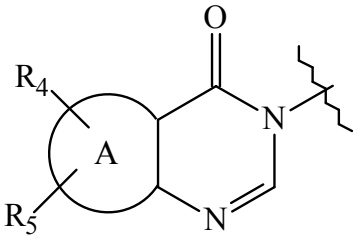
ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropiranilo,

o los sustituyentes 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 segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

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

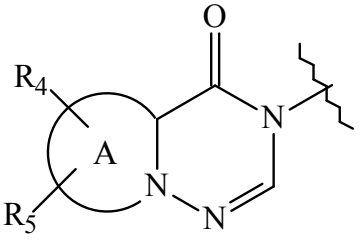
sus enantiómeros, diastereoisómeros y sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

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



en el que R_4, R_5 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 R_4, R_5 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 o un grupo tienilo.

5. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.

6. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

7. Compuestos según la reivindicación 1, en los que J representa un grupo -C(O)- o un grupo $-CH_2-$.

8. Compuestos según la reivindicación 1, en los que K representa un enlace o un grupo $-Cy_1-$ seleccionado de un grupo fenilo, un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo dihidrotienodioxinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, o un grupo pirrolidinilo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L representa un grupo $-Cy_2$.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Cy_2 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo que están sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, $-Y_1-OR'$, $-Y_1-NR'R''$, *N*-óxido, ciano, -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', halógeno, en los que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo tetrahidropiranilo, o los sustituyentes 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 pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que K representa un grupo tienilo, un grupo tiazolilo o un grupo piridinilo y L representa un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo imidazopiridinilo, pudiendo estar sustituido cada uno de dichos grupos heteroarilo con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6)

lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', *N*-óxido, ciano, -C(O)-NR'R'', halógeno, en los que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo tetrahidropiranilo, 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 pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que K representa un enlace y L representa un grupo fenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirimidinilo, pudiendo estar sustituido cada uno de dicho grupo heteroarilo con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', ciano, -C(O)-OR', halógeno, entendiéndose que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 pueden contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el segundo nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

13. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o un grupo -Y_1-Cy_3.

14. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Cy_3 representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, -Y_1-OR', -Y_1-NR'R'', ciano, halógeno, en los que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, 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 pueden contener además del

nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno.

15. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

16. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

17. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo $-CH_2-Cy_4$.

18. Compuestos según la reivindicación 1, que son:

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-metil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[5-(6-aminopiridin-3-il)-3-fluorotiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-metil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-ciclopropil-3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(piridin-4-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[3-fluoro-5-(6-metilpiridin-3-il)tiofen-2-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(naftalen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(4-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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

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

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-diclorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,4-dimetoxifenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;

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

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

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenilpirrolo[2,1-f] [1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-2-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*] pirimidin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-feniltieno[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metilfenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(tiofen-3-il)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[4-(difluorometil)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-[3-(dimetilamino)fenil]-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 7-(3-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-(5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}-1,3-tiazol-2-il)piridina-3-carboxamida;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-({2-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;

- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(3-clorofenil)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-hidroxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-{[2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(furan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

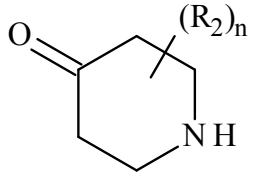
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(6'-metil-3,3'-bipiridin-5-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(3-hidroxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(3-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-clorofenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il]metil}-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 5-[5-({(3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidin-1-il}metil)-1,3-tiazol-2-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-({2-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

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

- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]carbonil}piridina-3-carboxilato de metilo;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-fenil-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-{[1-({(3*R*,4*R*)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[(4-hidroxi-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)metil]-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-{[4-hidroxi-1-({(3*R*,4*R*)-1-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]-3-fenilpiperidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]metil}-7-(4-metoxifenil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 5-{[(3*R*,4*R*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-3-il)metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidin-1-il]metil}piridina-2-carbonitrilo;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolo[2,1-*f*] [1,2,4]triazin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-[4-(hidroximetil)fenil]tieno[3,4-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(3-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-4-ona;
- 3-[[3,3-difluoro-4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-metil-2-(6-metil-3-piridil)tiazol-5-carbonil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;

- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-3-fenil-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-(4-metoxifenil)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 3-[[4-hidroxi-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]-3-fenil-piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-7-fenil-tieno[3,4-*d*]pirimidin-4-ona.

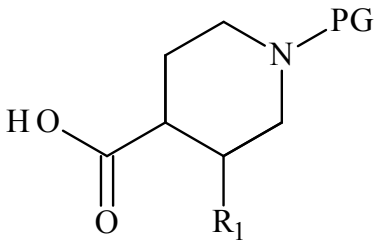
19. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

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

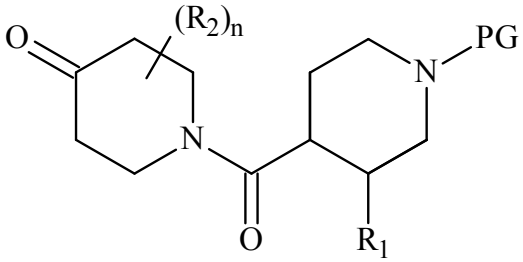
que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en el que R_1 es como se ha definido para la fórmula (I), y PG representa un grupo protector de la función amina,

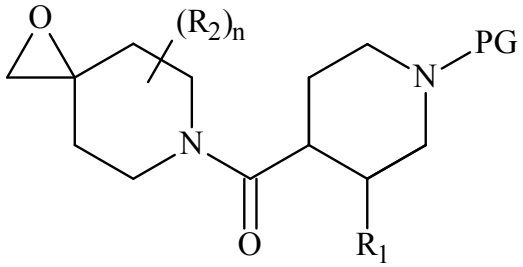
para rendir el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

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

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



(V)

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

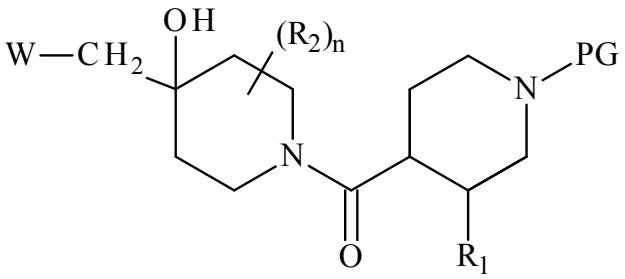
compuesto de fórmula (V) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (VI):



(VI)

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

para rendir el compuesto de fórmula (VII):

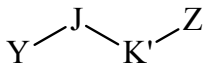


(VII)

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

compuesto de fórmula (VII) que, después de una reacción que elimina el grupo protector PG, se somete adicionalmente a:

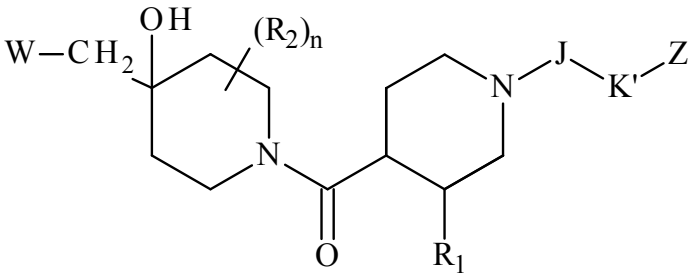
- **<u>bien</u>** acoplamiento con compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en el que J es como se ha definido en la fórmula (I), K' representa un grupo -Cy_1-, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno,

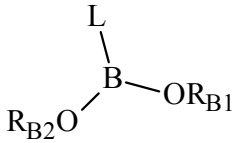
para rendir el compuesto de fórmula (IX):



(IX)

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

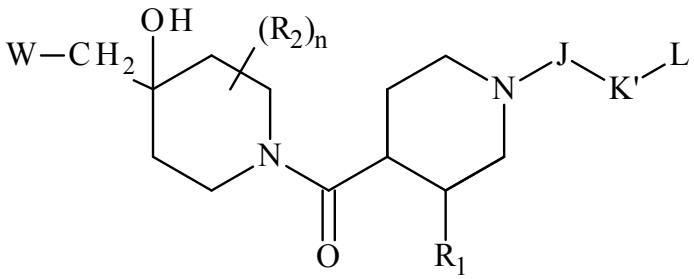
compuesto de fórmula (IX) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (X):



(X)

en el que L es como se ha definido para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} están unidos entre sí por un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,

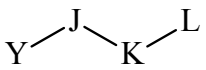
para rendir el compuesto de fórmula (I-a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



(I-a)

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

- **o** acoplamiento con el compuesto de fórmula (XI):



(XI)

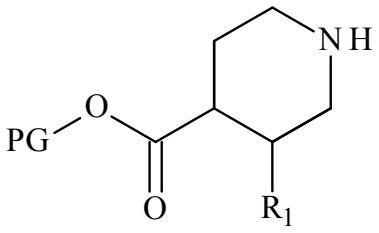
en el que J, K y L son como se han definido en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno,

para rendir el compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) o compuesto de fórmula (I-a), que es un caso particular de compuesto de fórmula (I), que puede purificarse entonces según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros 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.

20. 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 (XII):

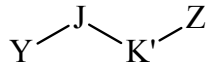


(XII)

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

que se somete a:

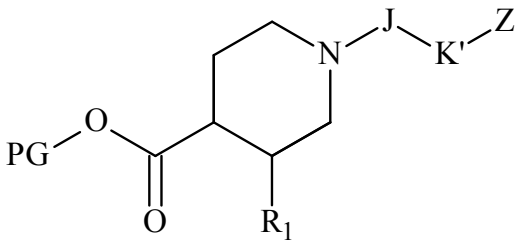
- **<u>bien</u>** acoplamiento con compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en el que J es como se ha definido en la fórmula (I), K' representa un grupo -Cy_1-, Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno, y Z representa un átomo de halógeno,

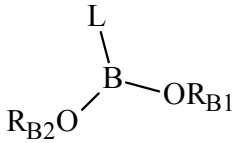
para rendir el compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

en el que R_1, J, K', Z y PG son como se han definido anteriormente en la presente memoria,

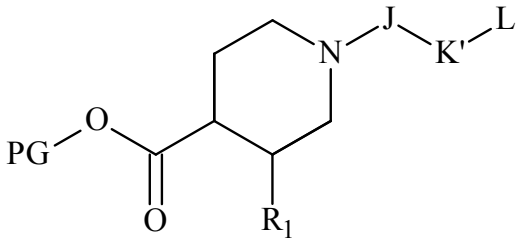
compuesto de fórmula (XIII) que se somete adicionalmente a acoplamiento con compuesto de fórmula (X):



(X)

en el que L es como se ha definido para la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} están unidos entre sí por un grupo alquileno(C_2-C_6) lineal o ramificado,

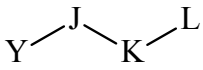
para rendir el compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

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

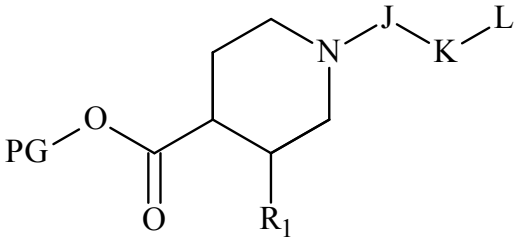
- **o** acoplamiento con el compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en el que J, K y L son como se han definido en la fórmula (I), e Y representa un grupo hidroxi o un átomo de halógeno,

para rendir el compuesto de fórmula (XV),

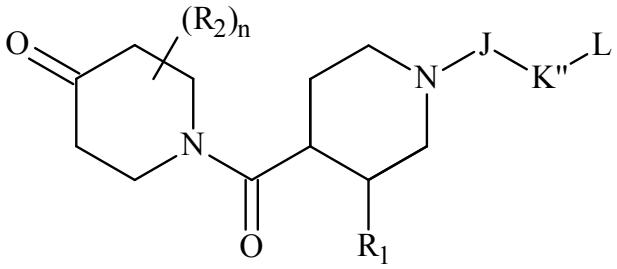


(XV)

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

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

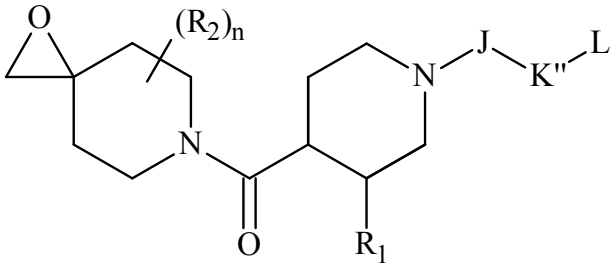
para rendir el compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

en el que R_1, R_2, J, L y n son como se han definido anteriormente en la presente memoria, y K'' es bien K' o K como se ha definido anteriormente en la presente memoria,

compuesto de fórmula (XVI) que se convierte adicionalmente en un compuesto epóxido de fórmula (XVII):



(XVII)

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

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



(VI)

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

para rendir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros 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.

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21 para uso como agentes pro-apoptóticos y/o anti-proliferativos.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22 para uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades auto-inmunes y del sistema inmune.

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23 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.

25. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 21 en la fabricación de medicamentos para uso como agentes pro-apoptóticos y/o anti-proliferativos.

26. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 21 en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades auto-inmunes y del sistema inmune.

27. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 21 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.

28. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, 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.

29. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 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.

30. Combinación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 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.

31. Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 30 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32. Combinación según la reivindicación 30 para uso en el tratamiento de cánceres.

33. Uso de una combinación según la reivindicación 30 en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de cánceres.

34. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el

tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.