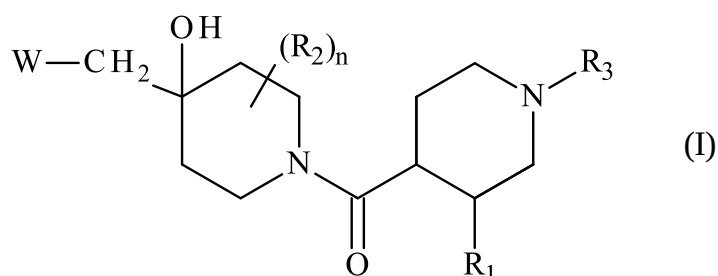


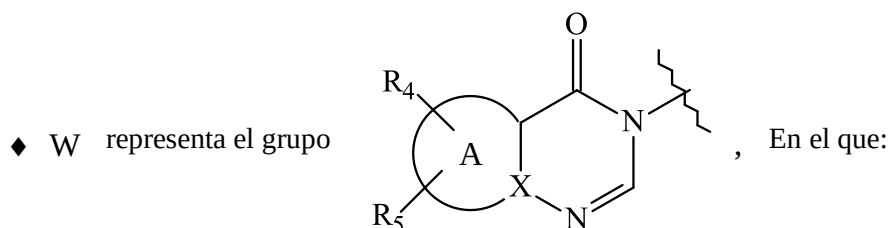
REIVINDICACIONES [MODIFICADAS]

1. Compuesto de la formula (I):



en la que:

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



10

- A representa un anillo heteroarilo,
- X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo -Y₁-NR₆R₇, un grupo -Y₁-OR₆, un grupo haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo oxo, un grupo -Y₁-Cy₁, un grupo -Cy₁-R₇, un grupo -Cy₁-OR₇ o un - Grupo Y₁-NR₆-C (O) -R₇,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo ciano o un grupo -hidroxialquilo(C₁-C₆),
- R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo -Y₂-Si [alquilo (C₁-C₄)]₃,

15

20

- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -Y₂-Cy₂,
 - Y₁ y Y₂ independientemente uno del otro representan un enlace o un grupo alquilen(C₁-C₄) lineal o ramificado,
- 5
- ♦ R₈ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - ♦ Cy₁ y Cy₂ independientemente uno del 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,
- 10
- "heteroarilo" significa cualquier grupo monocíclico o bicíclico fusionado o compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene uno o dos restos aromáticos y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 3 a 7 miembros del anillo,
- 15
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo no aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 3 a 10 miembros de anillo, y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

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

- 25
- entendiéndose que R' y R" independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo fenilo,

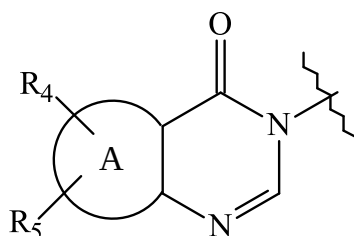
un grupo ciclopropilmetilo, un grupo tetrahidropiranilo,

o los sustituyentes del par (R', R'') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros del anillo, que puede contener además del nitrógeno un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

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

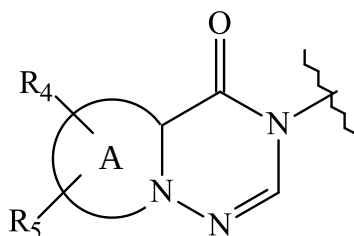
sus enantiómeros, diastereoisómeros y sales de adición de estos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

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



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

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



en donde R₄, R₅ y A son como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R₁ representa un grupo fenilo.

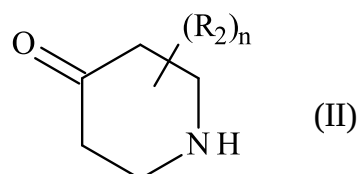
5. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R₂ representa un átomo de hidrógeno.
6. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-CH(CH₃)₂, un grupo -CH₂-CF₃, un grupo -C(O)-CH₃, un Grupo -C(O)-CH(CH₃)₂, un grupo -C(O)-CH₂-C(CH₃)₃ o un grupo -C(O)-OC(CH₃)₃.
- 5 7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo -Y₁-NR₆R₇, un grupo -Y₁-OR₆, un grupo haloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -Y₁-Cy₁, un grupo -Cy₁-R₇ o un grupo -Cy₁-OR₇.
- 10 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de yodo, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo -CH₂-OH.
9. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃.
10. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo -CH₂-Cy₂.
- 15 11. Compuestos según la reivindicación 1, que son:
 - (3*S*,4*S*)-4-({4-hidroxi-4-[(4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il]metil]piperidin-1-il}carbonil)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 - (3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[4-oxo-7-(piridin-2-il)-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 - (3*R*,4*R*)-4-[(4-hidroxi-4-{[7-(4-metoxifenil)-4-oxo-4,7-dihidro-3*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-3-il]metil}piperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 20

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

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

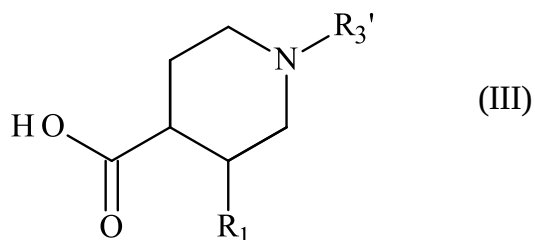
- 3-[(1-{[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-metoxifenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-(3-clorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;
- 5 - 3-[(1-{[(3R,4R)-1-acetil-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-30 7-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3R,4R)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona;
- 3-[(1-{[(3R,4R)-1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-fenilpiperidin-4-il]carbonil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-7-fenil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona.
- 10

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



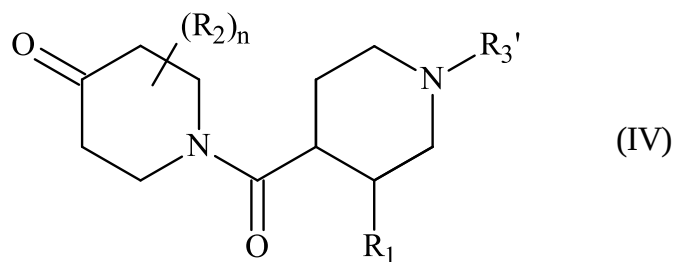
en el que R_2 y n son como se han definido para la fórmula (I),

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



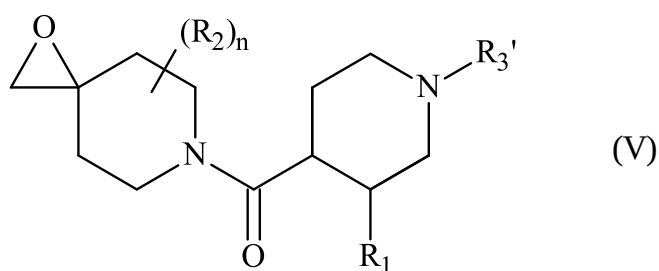
en el que R_1 es como se ha definido en la fórmula (I), y R_3' representa un grupo $-C(O)-OR_8$ en el que R_8 es como se ha definido para la fórmula (I),

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



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

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



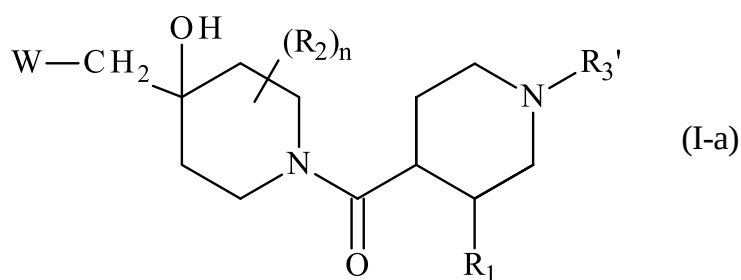
5 En el que R_1 , R_2 , R_3' y n son como se definen aquí anteriormente,

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



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

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

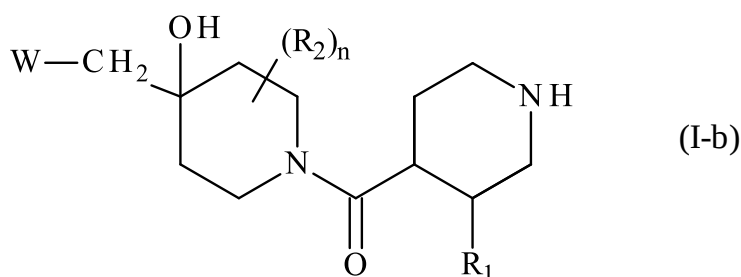


en el que R_1 , R_2 , R_3' , n y W son como se han definido anteriormente en la presente

memoria,

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

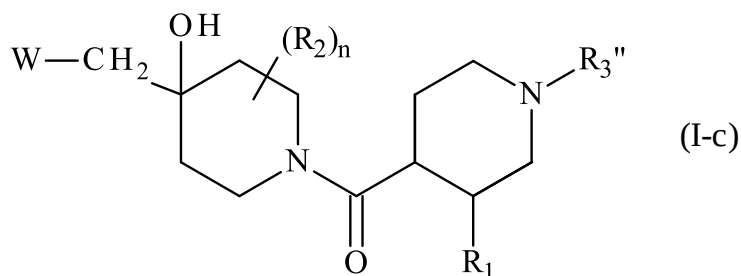
para rendir el compuesto de fórmula (I-b), un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



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

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

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



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

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

10 **13.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 **14.** Combinación farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con agentes anti-cancerosos seleccionados de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores de proteasoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de interacción proteína-proteína,
20 inmunomoduladores, Inhibidores de ligasa E3, terapia con células T del receptor de antígeno quimérico y anticuerpos.

15. Composición farmacéutica que comprende una combinación farmacéutica según la reivindicación 14 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.