

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 626**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/02** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2015 PCT/US2015/038089**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15200843**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015 E 15811526 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3160956**

54 Título: **Inhibidores de la desmetilasa 1 específica de lisina**

30 Prioridad:

**27.06.2014 US 201462018365 P**

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

**17.03.2021**

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.**  
**(100.0%)**  
**9393 Towne Centre Drive, Suite 110**  
**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YOUNG, K.;**  
**KANOUNI, TOUFIKE;**  
**STAFFORD, JEFFREY, ALAN y**  
**VEAL, JAMES, MARVIN**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 812 626 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la desmetilasa 1 específica de lisina

5 Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos 62/018,365, presentada el 27 de junio de 2014.

10 Antecedentes

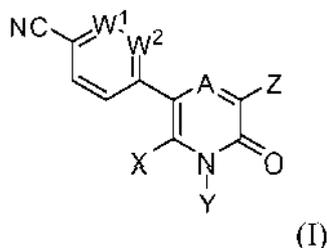
Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento eficaz del cáncer y la enfermedad neoplásica.

Breve resumen de la invención

15 Breve resumen de la invención

En la presente descripción se proporcionan compuestos derivados heterocíclicos sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y las composiciones objeto de la invención son útiles para la inhibición de la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD-1). Además, los compuestos y las composiciones objeto de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer, tales como el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares. Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción se basan en un sistema de anillo heterocíclico central, tal como una piridinona o pirazinona, o similares. Dicho sistema de anillo heterocíclico central se sustituye además con sustituyentes adicionales, tales como, por ejemplo, un grupo 4-cianofenilo y un grupo heterociclilo.

25 Una modalidad proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde,

A es N o C-R, en donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> se eligen independientemente de N, C-H o C-F;

40 X es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo o aralquilo; y

45 Z es un grupo opcionalmente sustituido que se elige de N-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -N(H)-heterociclilalquilo, o -N(Me)-heterociclilalquilo.

en donde si Z es un grupo heterociclilalquilo opcionalmente sustituido que se selecciona de -O-heterociclilalquilo, -N(H)-heterociclilalquilo o -N(Me)-heterociclilalquilo, entonces el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -Rc-heterociclilo, en donde Rc es una cadena de alquileo C1-C3 opcionalmente sustituida y el heterociclilo es un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

50 Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 Una modalidad proporciona un método *in vitro* para regular la transcripción génica en una célula que comprende inhibir la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina mediante la exposición de la enzima desmetilasa 1 específica de lisina a un compuesto de la Fórmula (I).

60 Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para usar en el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Descripción detallada de la invención

65 Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Así, por

ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y los equivalentes de estas conocidas por los expertos en la técnica, etcétera. Cuando los intervalos se usan en la presente descripción para las propiedades físicas, como el peso molecular, o las propiedades químicas, como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y las subcombinaciones de los intervalos y las modalidades específicas en ellas se destinan a estar incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o el intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o el intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o el intervalo numérico indicado. El término "que comprende" (y los términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, que se describen en la presente descripción, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características que se describen.

## 15 Definiciones

Como se usa en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

20 "Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .

"Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .

25 "Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $-O-$ .

"Oxo" se refiere al radical  $=O$ .

30 "Tioxo" se refiere al radical  $=S$ .

"Imino" se refiere al radical  $=N-H$ .

"Oximo" se refiere al radical  $=N-OH$ .

35 "Hidrazino" se refiere al radical  $=N-NH_2$ .

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_{15}$ ). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_{13}$ ). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_5$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_4$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_3$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1-C_2$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_1$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_5-C_{15}$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_5-C_8$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_2-C_5$ ). En otras modalidades, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $C_3-C_5$ ). En otras modalidades, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilano,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde *t* es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde *t* es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (donde *t* es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde *t* es 1 o 2) donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbocicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

65 "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O$ -alquilo, donde el alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2) donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo comprende de dos a seis átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2) donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas modalidades, un alquilenilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_8$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_5$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_4$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_3$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1-C_2$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_1$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_5-C_8$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_2-C_5$ ). En otras modalidades, un alquilenilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenilo  $C_3-C_5$ ). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, una cadena de alquilenilo está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2) donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. En ciertas modalidades, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>). En otras modalidades, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>2</sub>). En otras modalidades, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). En otras modalidades, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, una cadena de alquinileno está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2) donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbocicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

"Ariilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones deslocalizados (4n+2) π-, cíclico, de acuerdo con la teoría de Huckel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos ariilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye los radicales ariilos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, ariilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (donde t es 1 o 2) y -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 o 2), donde cada R<sup>a</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada R<sup>b</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R<sup>c</sup> es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-ariilo donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte ariilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo ariilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>d</sup>-ariilo donde R<sup>d</sup> es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte ariilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo ariilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>e</sup>-ariilo, donde R<sup>e</sup> es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte ariilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo ariilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O-R^c$ -arilo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

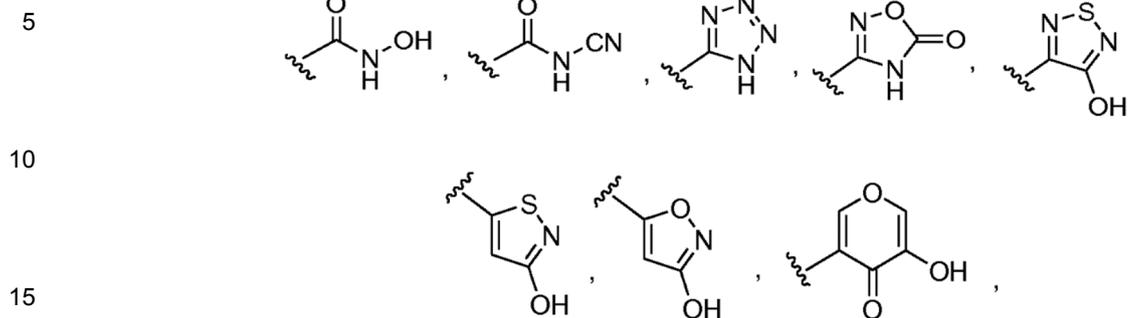
"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos condensados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas modalidades, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclilo puede estar saturado (es decir, que contiene solo enlaces C-C simples) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalqueno". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclicos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, el término "carbociclilo" incluye radicales carbociclicos que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterocicliclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"Carbocicliclilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^c$ -carbociclilo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbociclicliloalquino" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^c$ -carbociclilo donde  $R^c$  es una cadena de alquino como se definió anteriormente. La cadena de alquino y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbociclicliloalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O-R^c$ -carbociclilo donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

Como se usa en la presente descripción, "bioisómero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo o resto funcional que presenta propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



y similares.

20 "Halo" o "halógeno" se refiere a los sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo. "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(de los) anillo(s). Los ejemplos de tales radicales heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilos como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-CO)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde  $t$  es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclilos. Los ejemplos de tales radicales N-heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como

se describió anteriormente para los radicales heterociclicos. Los ejemplos de tales radicales C-heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R^c$ -heterociclico donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclico del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclico.

"Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula  $-O-R^c$ -heterociclico donde  $R^c$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclico del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclico.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones  $(4n+2)$   $\pi$ - deslocalizados, cíclico, de acuerdo con la teoría de Huckel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o puenteados. El(Los) heteroátomo(s) en el radical heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s). Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del(los) anillo(s). Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la especificación, el término "heteroarilo" incluye los radicales heteroarilos como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclico opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (donde t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (donde t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (donde t es 1 o 2), donde cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterociclico (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxilo o trifluorometilo), cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de cualquier otra manera.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilos.

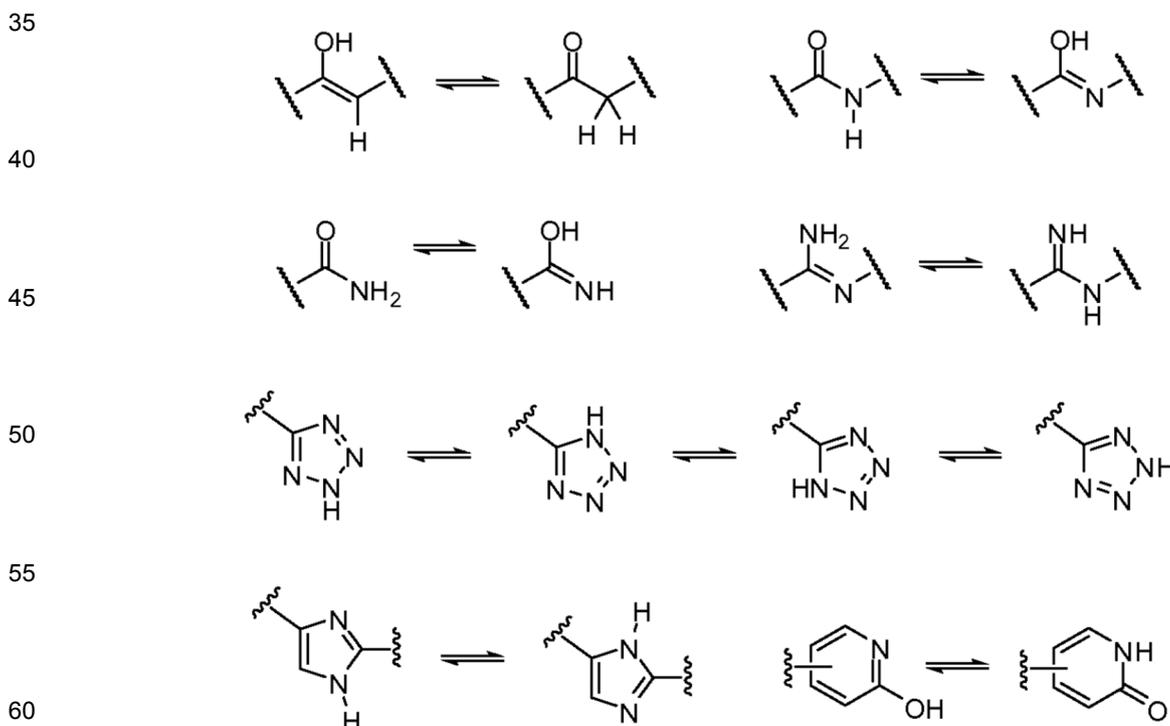
"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilos.

5 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sup>c</sup>-heteroarilo, en donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

10 "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-R<sup>c</sup>-heteroarilo, donde R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos que se describen en la presente descripción pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se indique de cualquier otra manera, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos que se describen en la presente descripción se contemplen por esta descripción. Cuando los compuestos que se describen en la presente descripción contienen enlaces dobles alquenos, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que esta descripción incluya los isómeros geométricos *E* y *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). Del mismo modo, todos los isómeros posibles, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también se incluyen. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un enlace doble alqueno. El término "isómero posicional" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como *orto*-, *meta*- y *para*-isómeros alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente descripción pueden, en ciertas modalidades, existir como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluye el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye los casos en los que el evento o la circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilos sustituidos como radicales arilos que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de adición de ácido y base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos que se describen en la presente descripción son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente, o de cualquier otra manera, indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales ilustrativas incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos pueden prepararse poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y las técnicas con los que un experto en la técnica está familiarizado.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres que no son biológicamente, o de cualquier otra manera, indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge y otros, arriba.

Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar", "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun cuando no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis a un compuesto biológicamente activo que se describe en la presente descripción. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

Se proporciona una discusión sobre los profármacos en Higuchi, T. y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

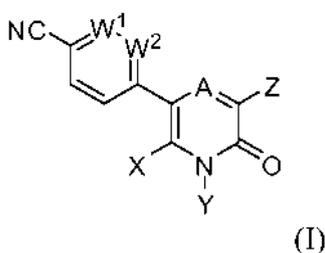
El término "profármaco" también incluye cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describen en la presente descripción, pueden prepararse mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen los compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto

está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

5 Compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se describen en la presente descripción que son inhibidores de la desmetilasa 1 específica de lisina. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y la enfermedad neoplásica. Los compuestos que se describen en la presente descripción son útiles para tratar el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares.

15 Una modalidad proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



25 en donde,  
A es N o C-R, en donde R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> se eligen independientemente de N, C-H o C-F;

30 X es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclicilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo o aralquilo; y

35 Z es un grupo opcionalmente sustituido que se elige de *N*-heterociclicilalquilo, -*O*-heterociclicilalquilo, -*N*(H)-heterociclicilalquilo o -*N*(Me)-heterociclicilalquilo.

Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde W<sup>2</sup> es C-H. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde W<sup>1</sup> es C-F. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde W<sup>1</sup> es CH. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde W<sup>1</sup> es N.

Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es alquino opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es carbociclicilalquinilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es arilo opcionalmente sustituido y el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido y el heteroarilo opcionalmente sustituido se elige de un piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o indazolilo opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -*O*-heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -*O*-heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclicilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclicilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituida. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -*O*-heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclicilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclicilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileno C<sub>1</sub> opcionalmente sustituida. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -*O*-heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclicilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclicilo y el heterociclicilo es un heterociclicilo de 4, 5, 6 o 7 miembros

que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituida. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituida. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo y el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituida. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un -N(Me)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo y el heterociclilo es un heterociclilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido y el N-heterociclilo opcionalmente sustituido es un N-heterociclilo de 4, 5, 6, o 7 miembros. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido y el N-heterociclilo opcionalmente sustituido es un N-heterociclilo de 6 miembros. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido y el N-heterociclilo opcionalmente sustituido es una piperidina opcionalmente sustituida. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Z es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido y la piperidina opcionalmente sustituida es una 4-aminopiperidina opcionalmente sustituida.

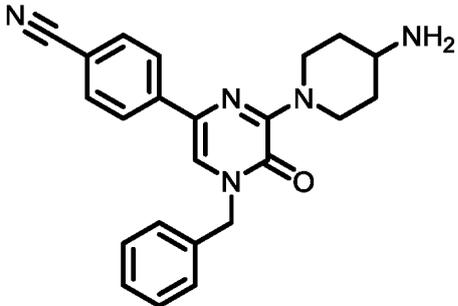
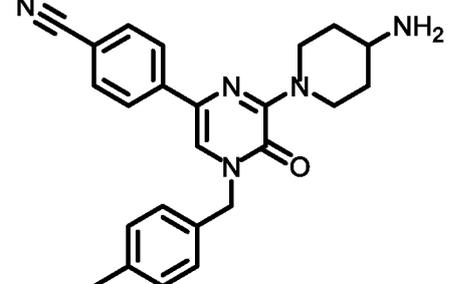
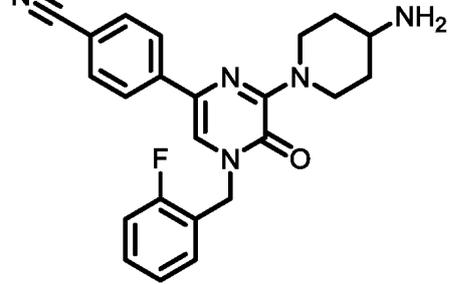
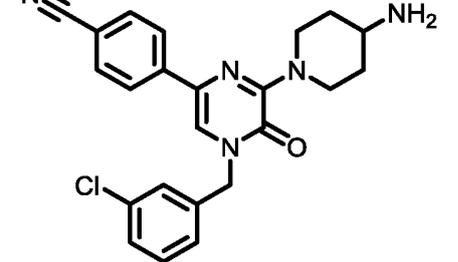
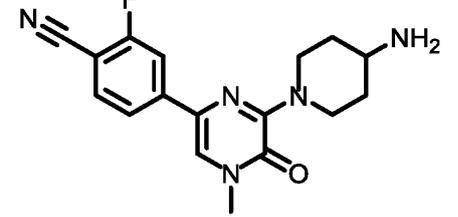
Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es aralquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es alquilo opcionalmente sustituido y el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es alquilo opcionalmente sustituido y el alquilo opcionalmente sustituido es un alquilo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde Y es alquilo opcionalmente sustituido y el alquilo opcionalmente sustituido es un grupo metilo.

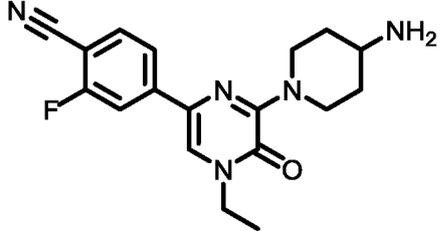
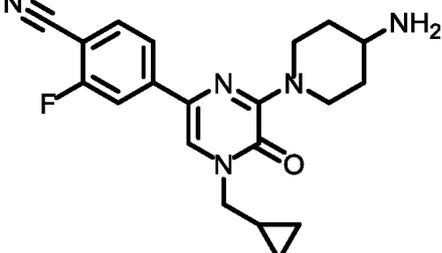
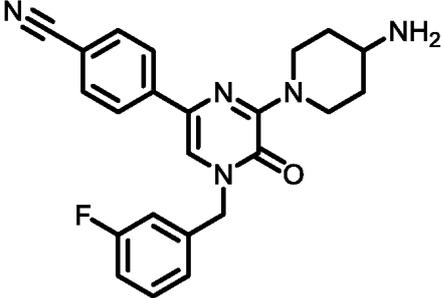
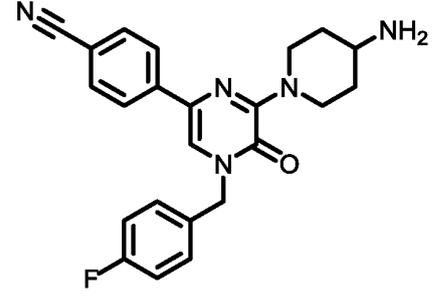
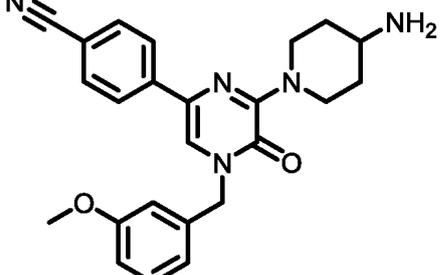
Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde A es N. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde A es C-R. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde A es C-R y R es hidrógeno. Otra modalidad proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), en donde A es C-R y R es alquilo opcionalmente sustituido.

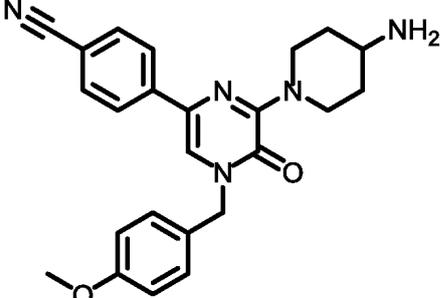
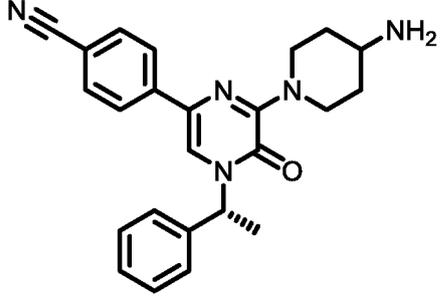
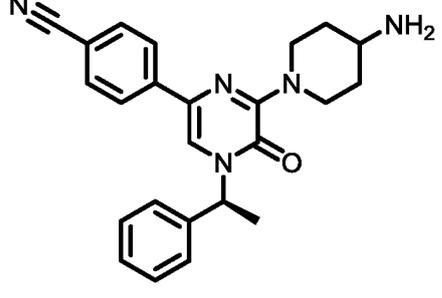
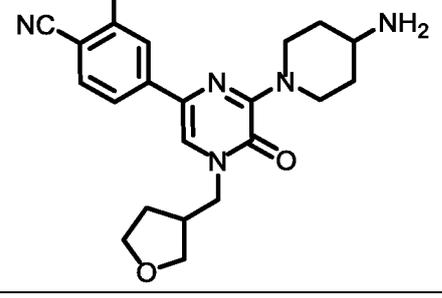
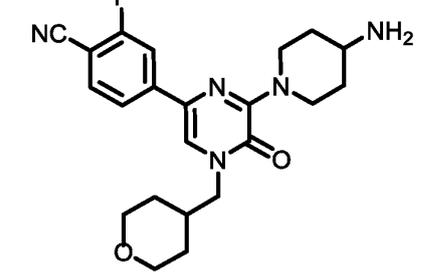
En algunas modalidades, el compuesto derivado heterocíclico sustituido que se describe en la presente descripción tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

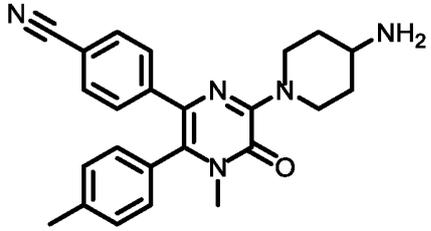
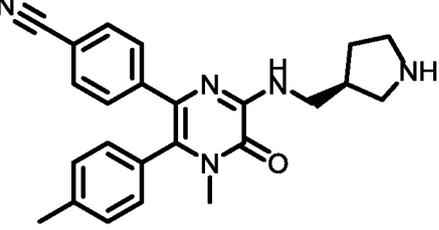
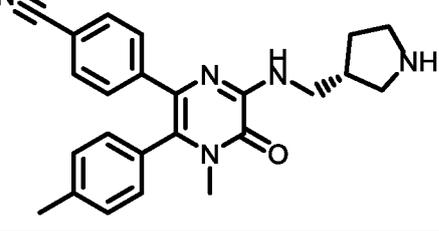
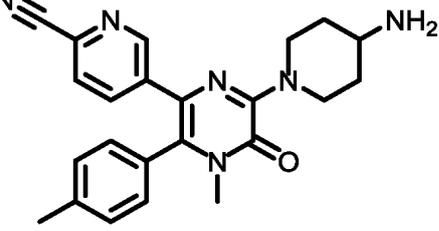
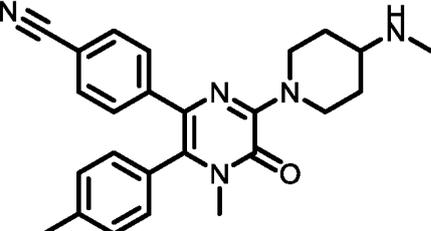
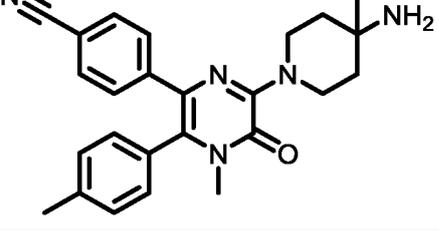
Tabla 1

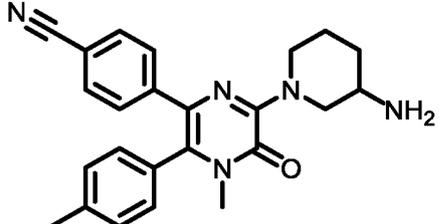
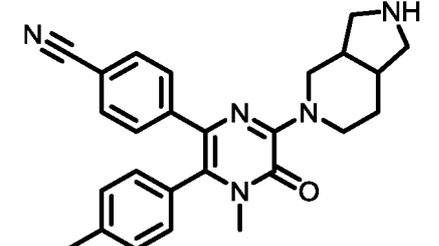
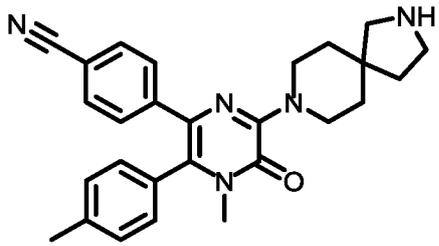
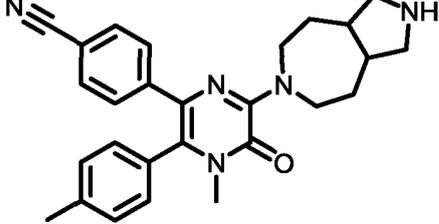
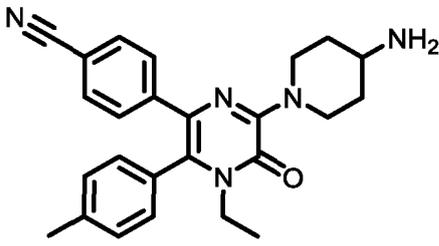
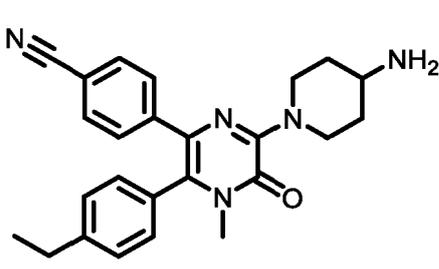
55

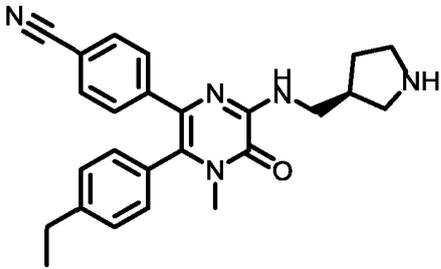
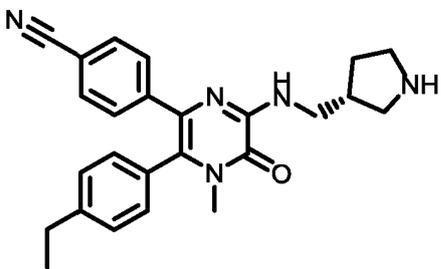
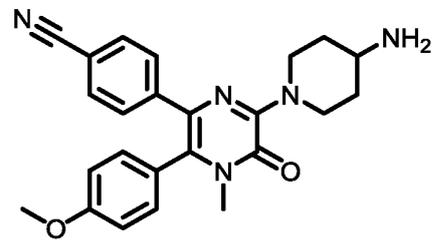
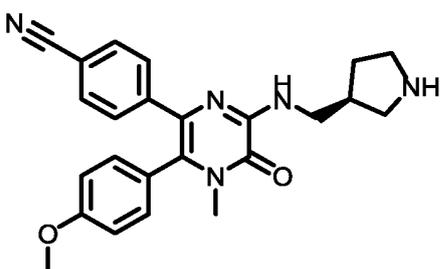
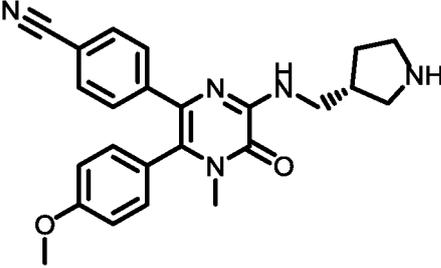
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-bencil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
2		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
3		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
4		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-cloro-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
5		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo

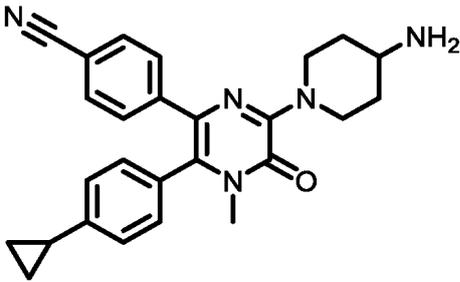
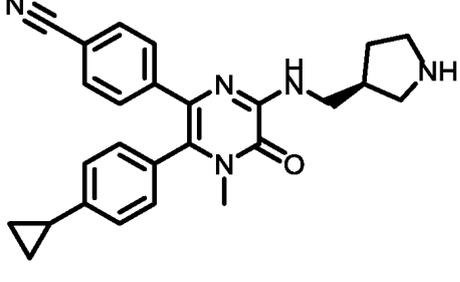
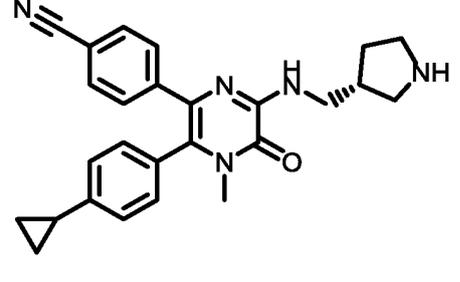
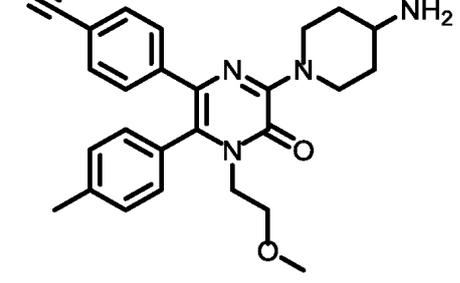
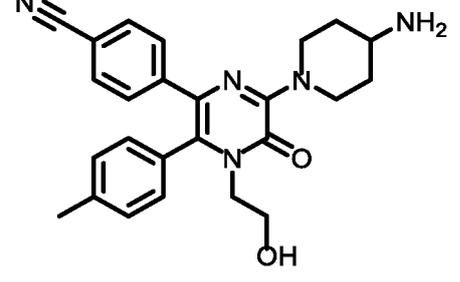
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
6		4-[6-(4-amino-piperidin-1-yl)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo
7		4-[6-(4-amino-piperidin-1-yl)-4-ciclopropilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
8		4-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)-4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
9		4-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)-4-[(4-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
10		4-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)-4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

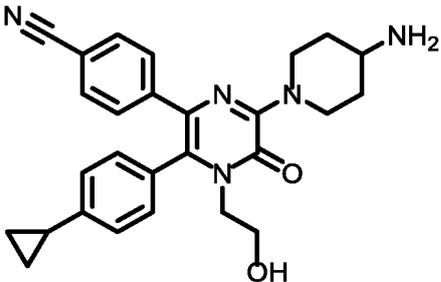
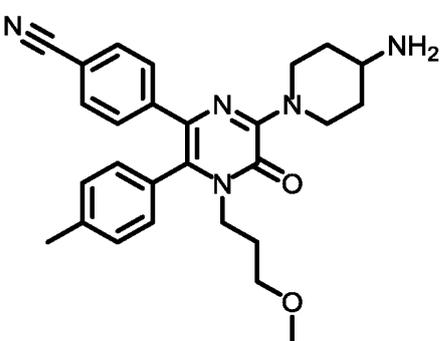
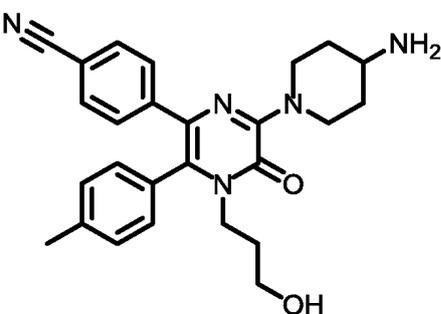
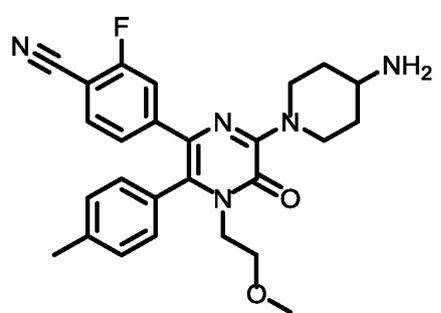
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
11		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
12		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1R)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
13		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1S)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
14		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo
15		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo

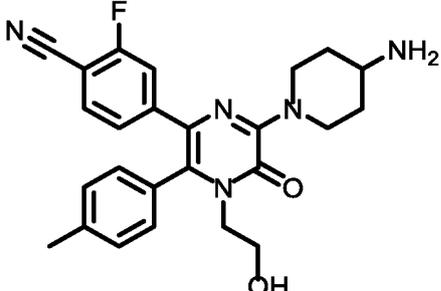
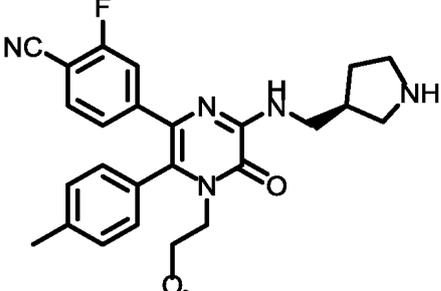
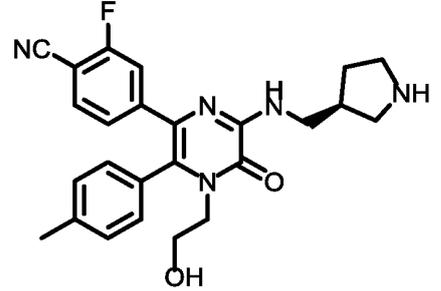
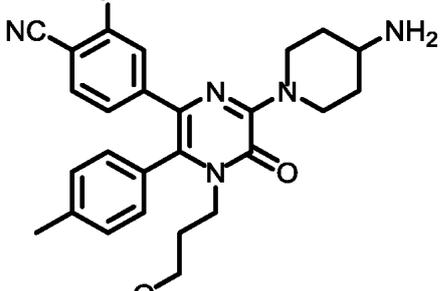
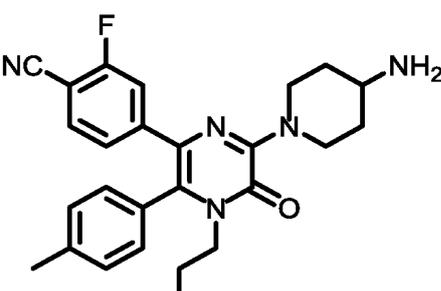
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
16		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
17		4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
18		4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino}-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
19		5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo
20		4-[4-metil-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
21		4-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

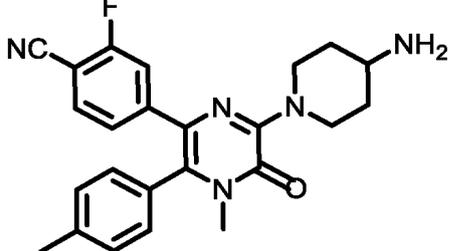
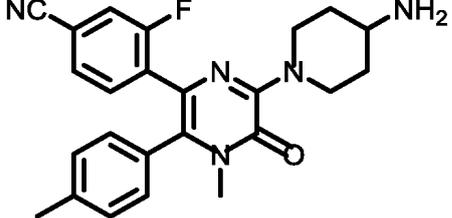
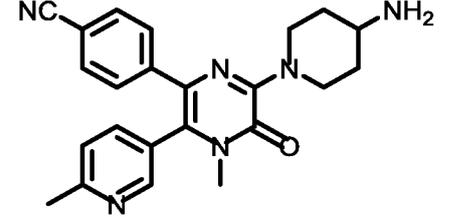
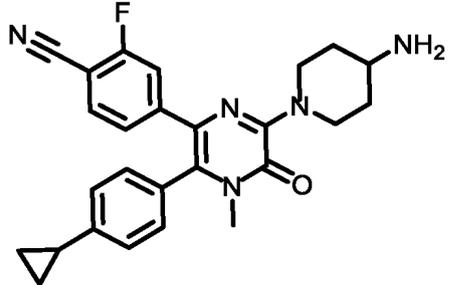
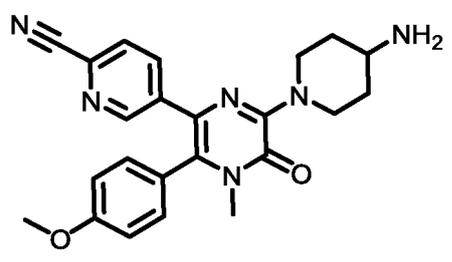
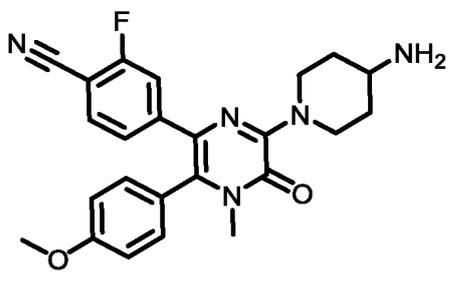
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
22		4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
23		4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-6-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-il}-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
24		4-(6-{2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)benzonitrilo
25		4-(6-{decahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)benzonitrilo
26		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
27		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

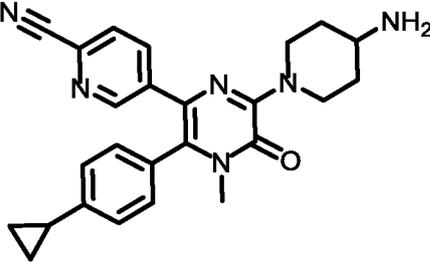
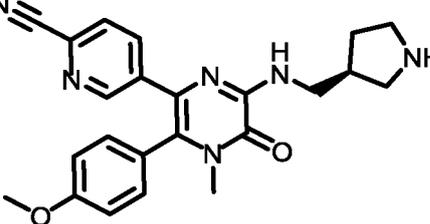
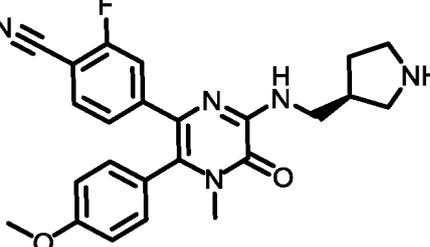
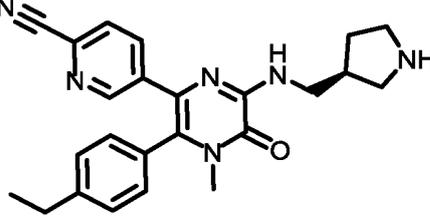
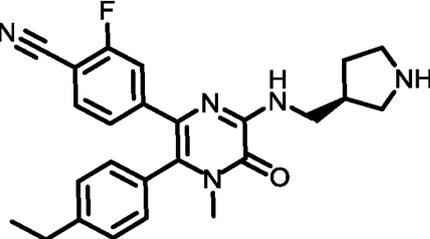
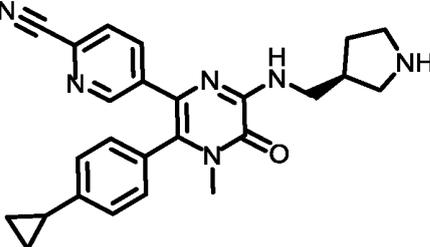
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
28		4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzocitrilo
29		4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzocitrilo
30		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzocitrilo
31		4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzocitrilo
32		4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzocitrilo

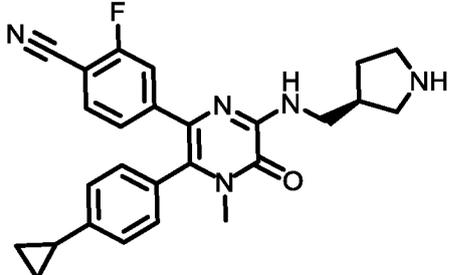
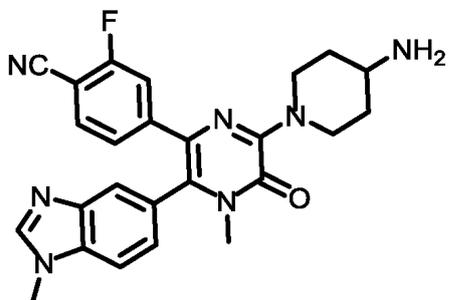
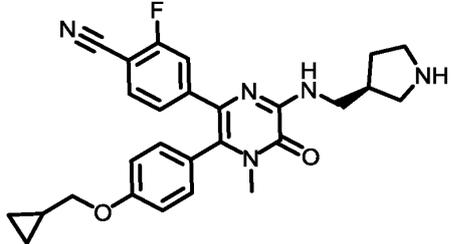
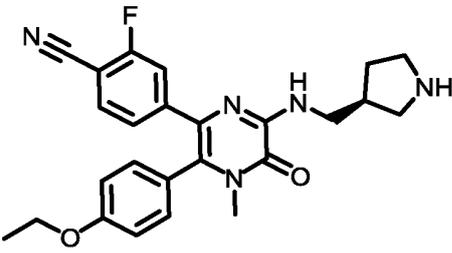
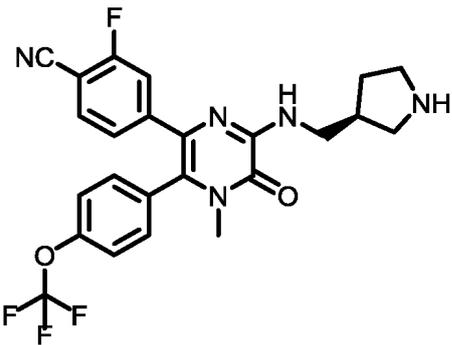
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
33		4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
34		4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
35		4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo
36		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
37		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo

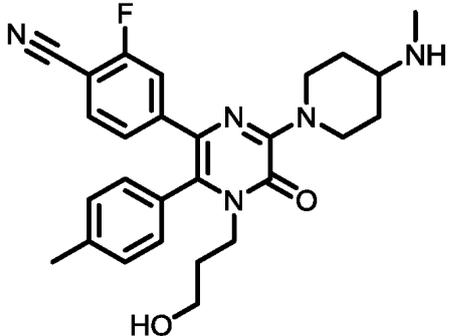
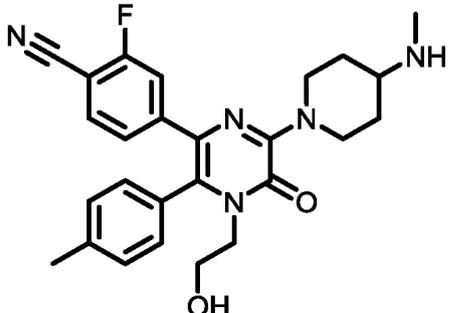
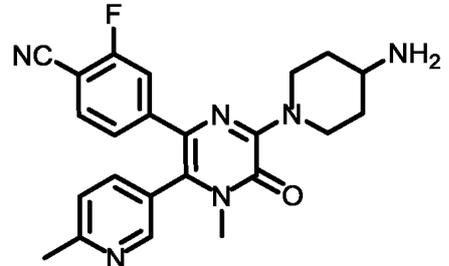
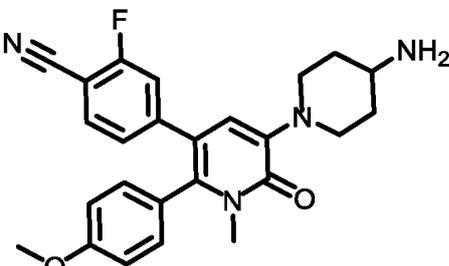
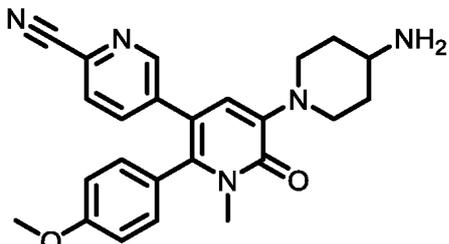
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
38		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
39		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
40		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
41		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
42		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
43		4-(6-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]amino]-4-(2-metoxietil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo
44		4-(6-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]amino]-4-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo
45		4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-metoxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)]-2-fluorobencenocarbonitrilo
46		4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-hidroxi-propil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)]-2-fluorobencenocarbonitrilo

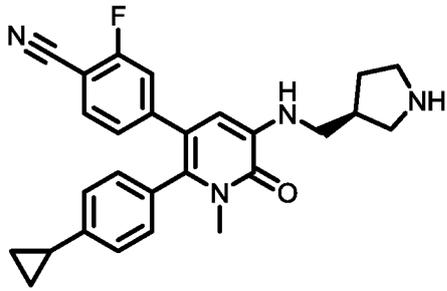
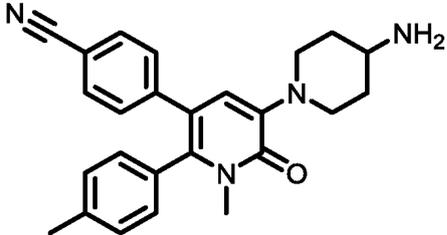
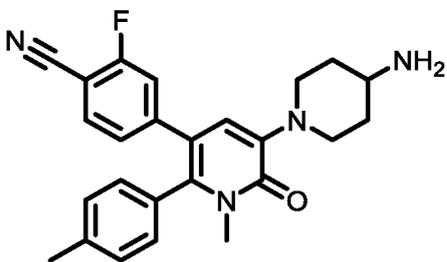
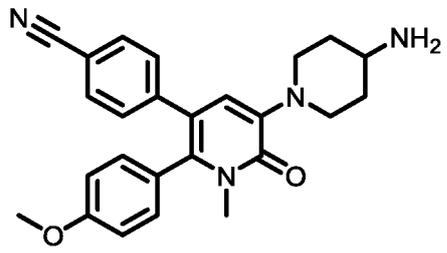
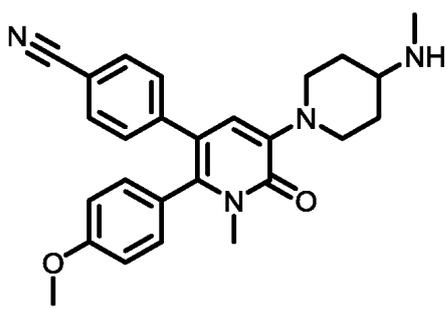
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
47		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
48		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-3-fluorobenzonitrilo
49		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
50		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
51		5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo
52		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

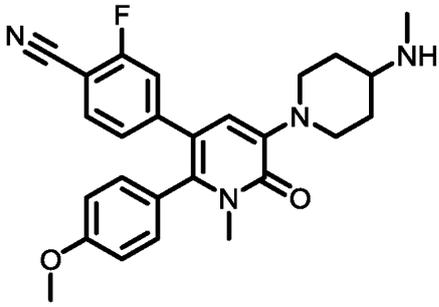
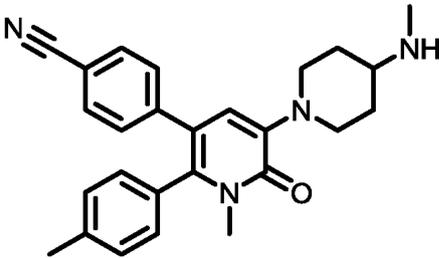
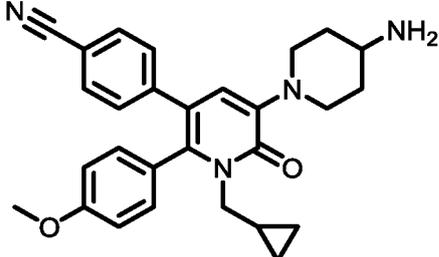
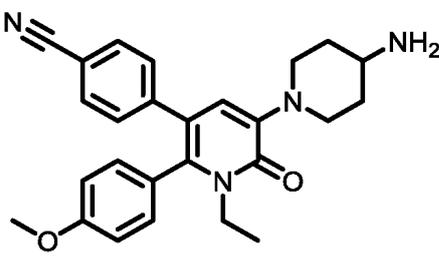
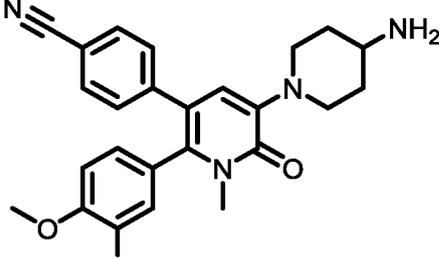
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
53		5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo
54		5-[3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo
55		2-fluoro-4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
56		5-[3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo
57		4-[3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
58		5-[3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

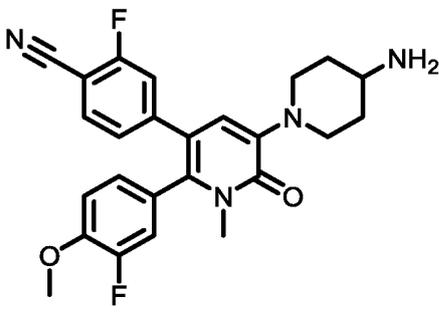
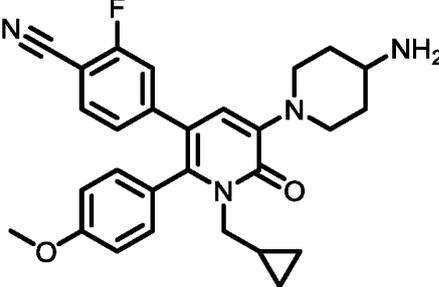
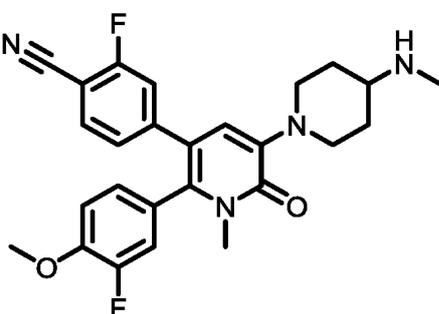
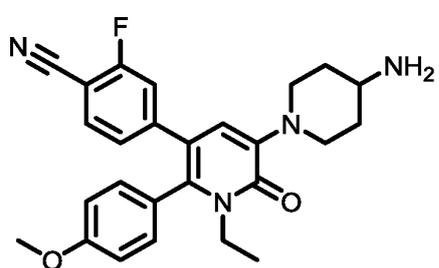
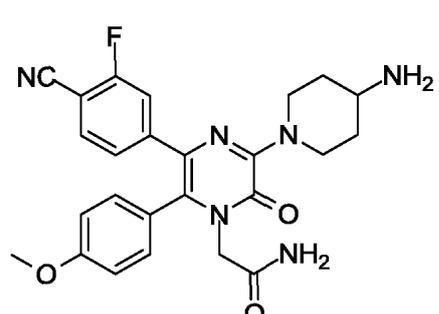
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
59		4-{3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
60		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
61		4-{3-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo
62		4-{3-(4-etoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo
63		2-fluoro-4-[4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo

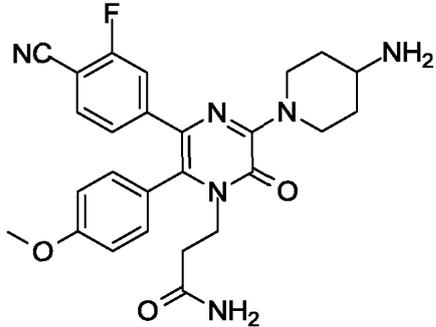
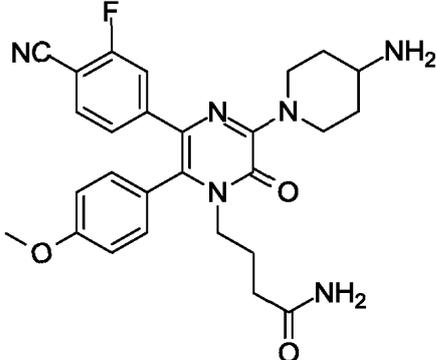
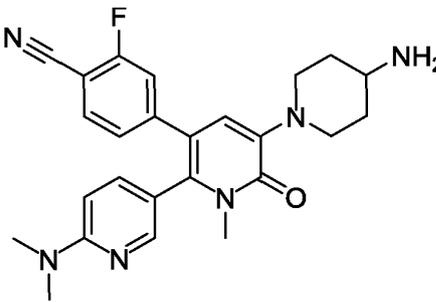
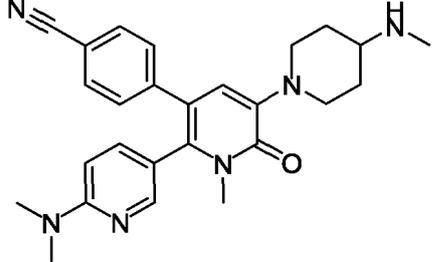
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
64		2-fluoro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
65		2-fluoro-4-[4-(2-hidroxi-etil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo
66		4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo
67		4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo
68		5-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
69		(S)-5-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo
70		(S)-2-fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo
71		(S)-5-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo
72		(S)-4-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo
73		(S)-5-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
74		(S)-4-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo
75		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo
76		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo
77		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo
78		4-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil]bencenocarbonitrilo

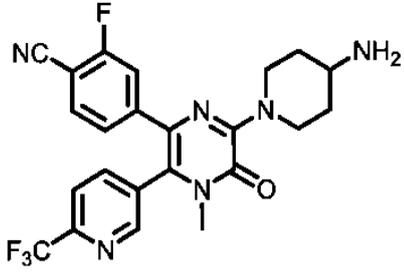
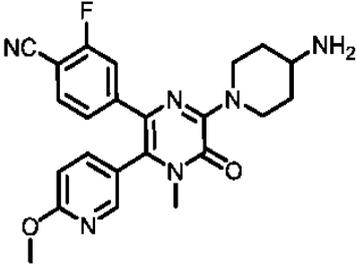
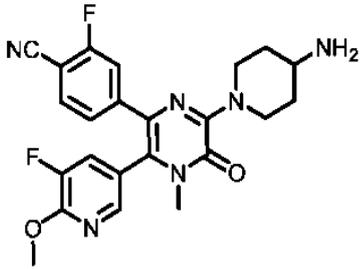
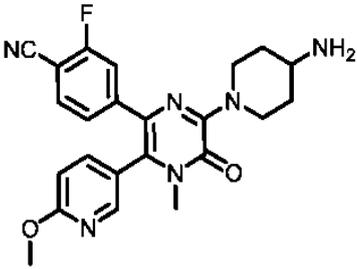
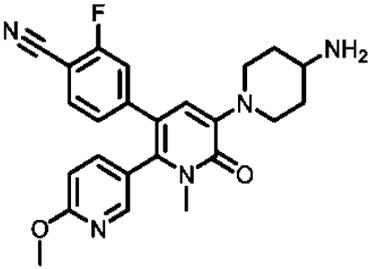
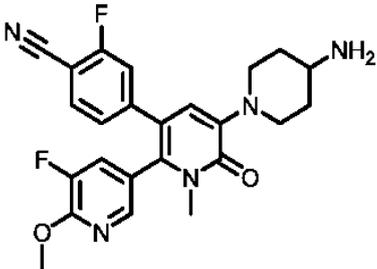
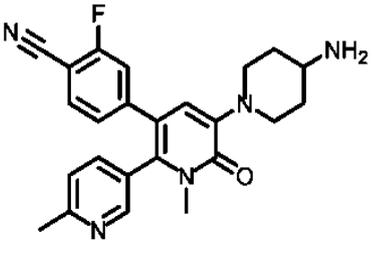
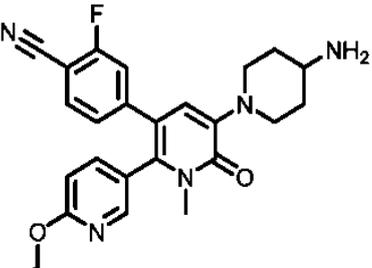
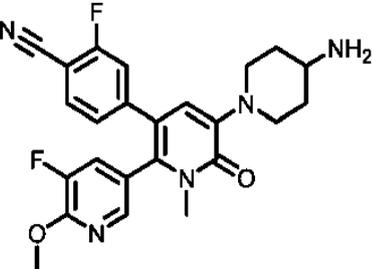
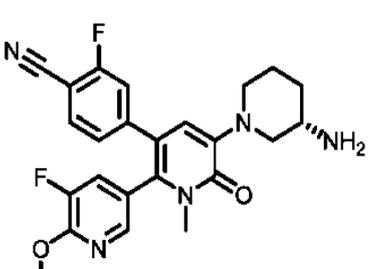
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
79		2-fluoro-4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo(3-hidropiridil)}bencenocarbonitrilo
80		4-{1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-2-(4-metilfenil)-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo
81		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo
82		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo
83		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo

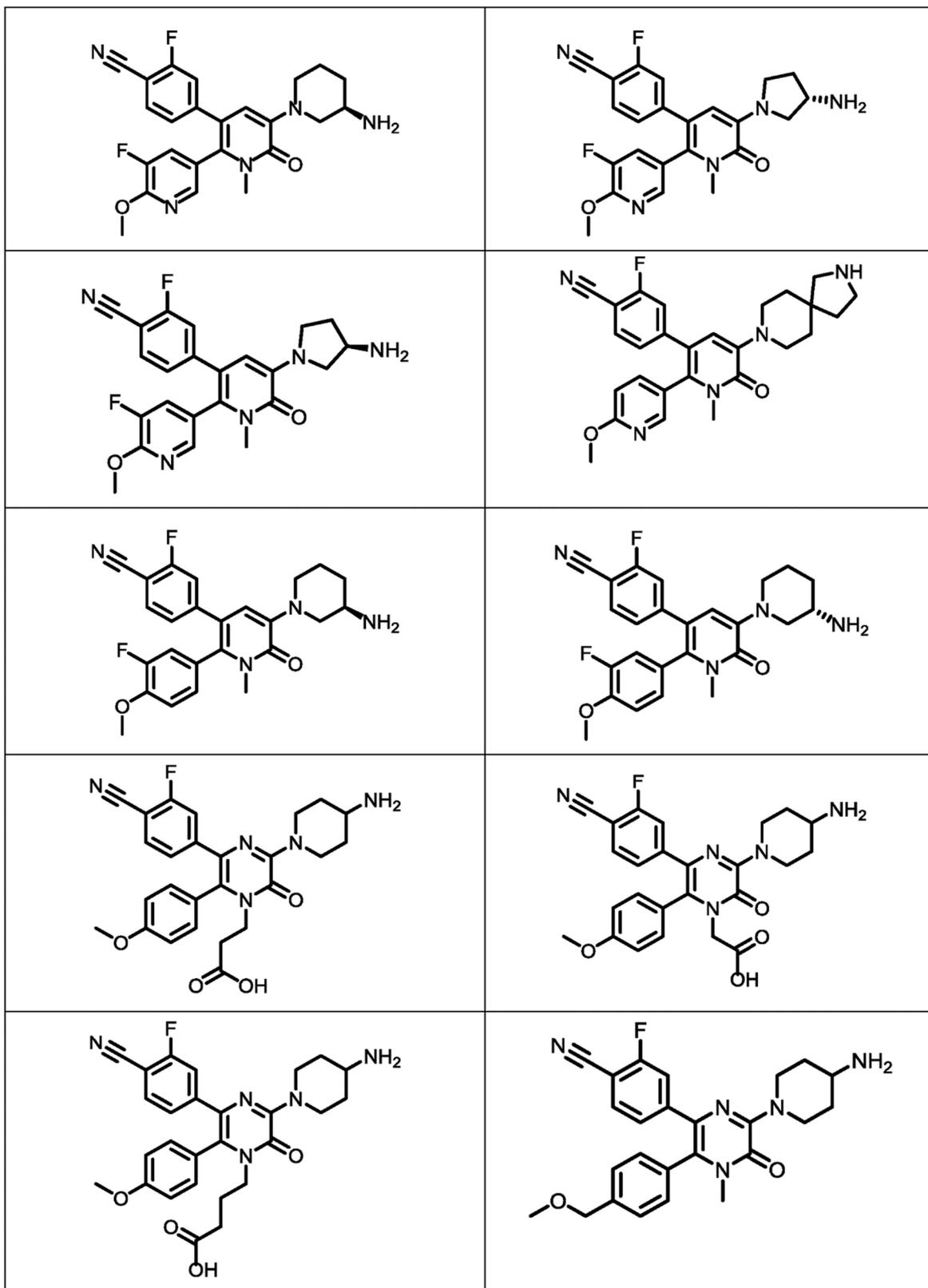
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
84		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo
85		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo
86		2-fluoro-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo
87		4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo
88		2-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]acetamida

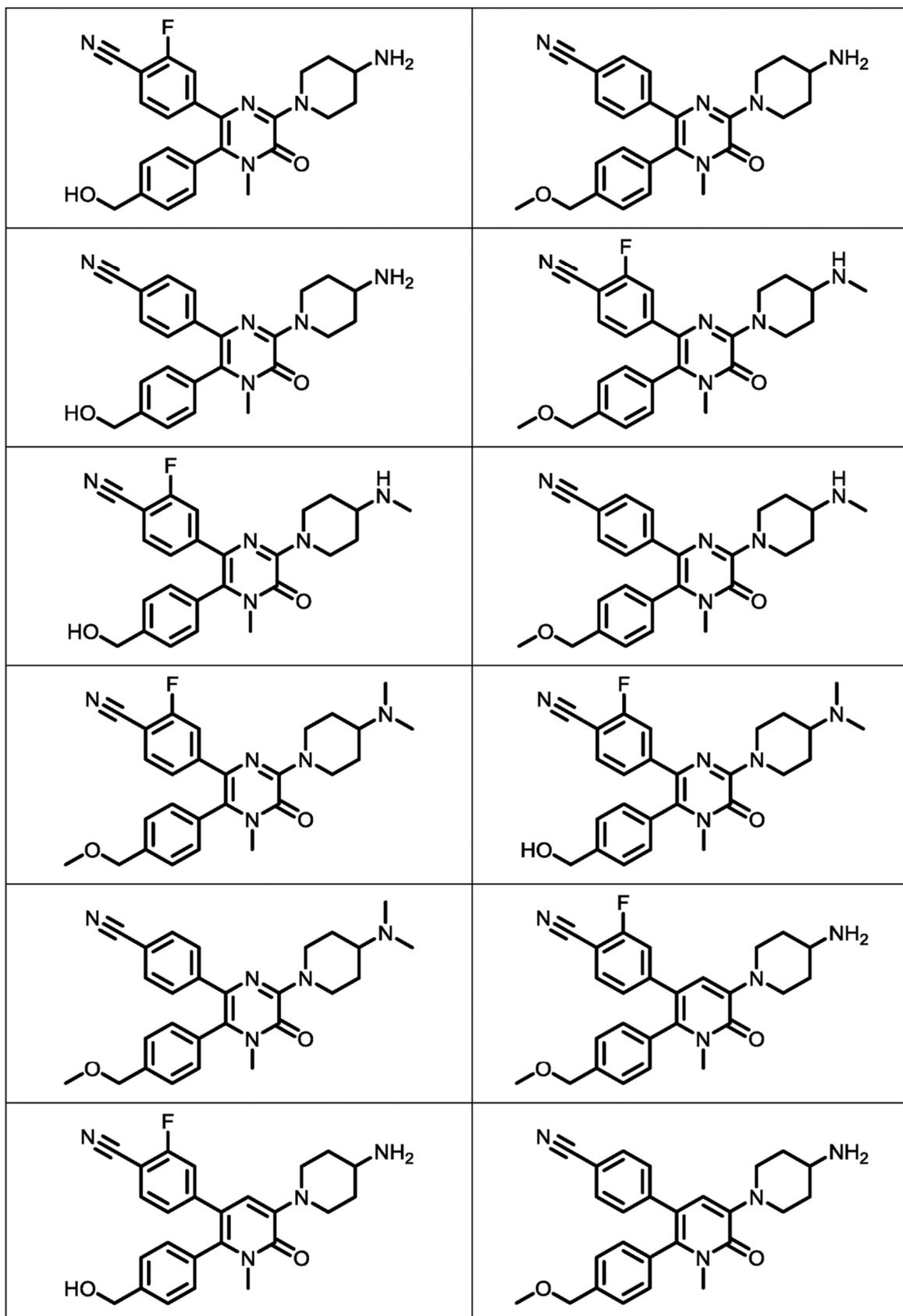
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
89		3-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]propanamida
90		4-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]butanamida
91		4-{5-(4-aminopiperidil)-2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-6-oxo(3-hidropiridil)}-2-fluorobencenocarbonitrilo
92		4-{2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo

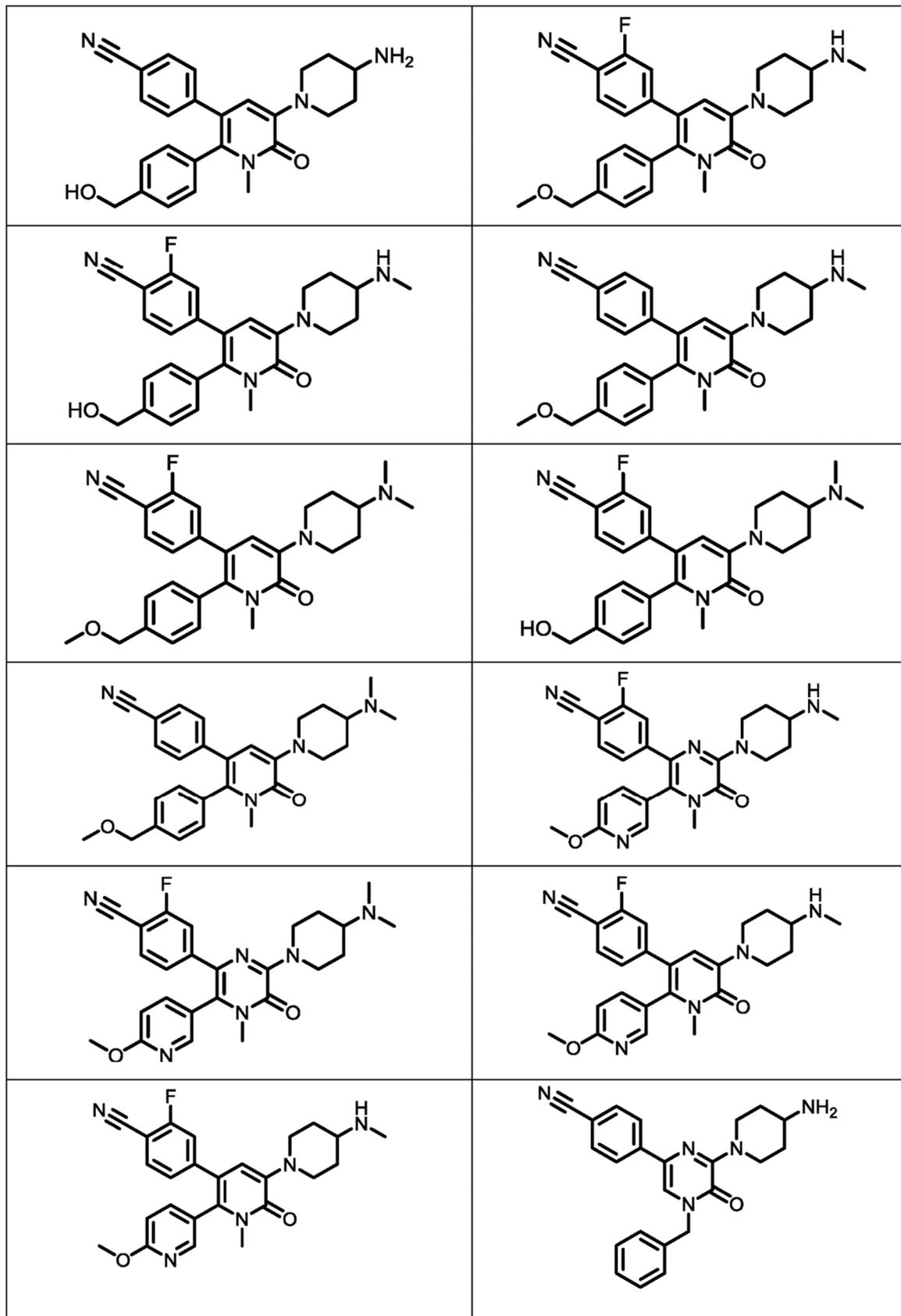
En algunas modalidades, el compuesto derivado heterocíclico sustituido que se describe en la presente descripción tiene la estructura proporcionada en la Tabla 2.

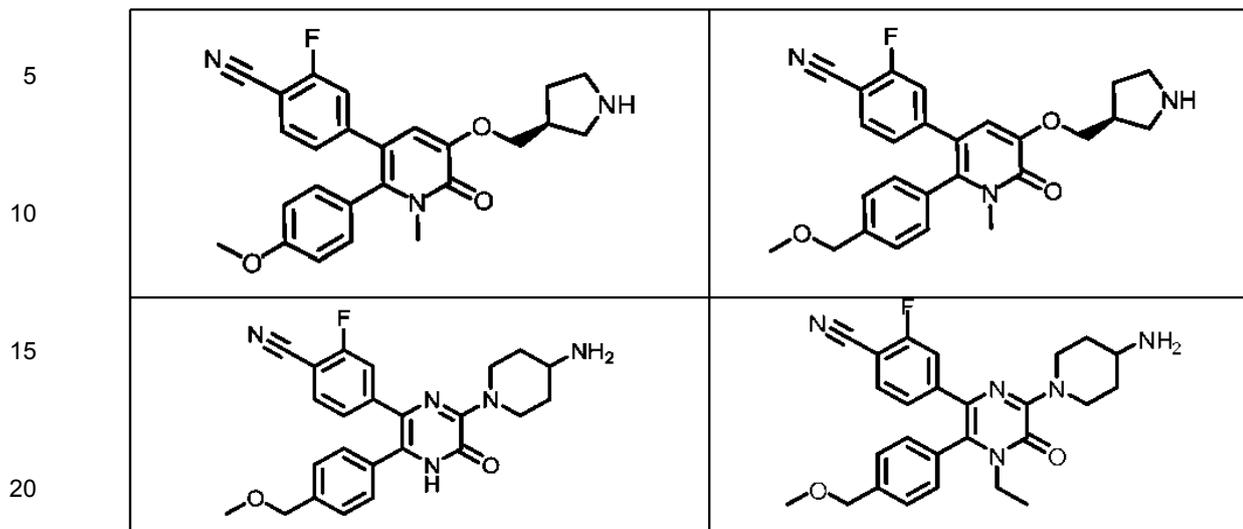
TABLA 2









## Preparación de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos

25 Los compuestos usados en las reacciones que se describen en la presente descripción se preparan de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica que conocen los expertos en esta técnica, a partir de los productos químicos disponibles comercialmente y/o de los compuestos que se describen en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluyen Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

40 Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción, o proporcionan las referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler y otros, "Organic Functional Group Preparations", 2ª Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, California, 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los libros y tratados de referencia adecuados adicionales que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción, o proporcionan las referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª Edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry", 2ª Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

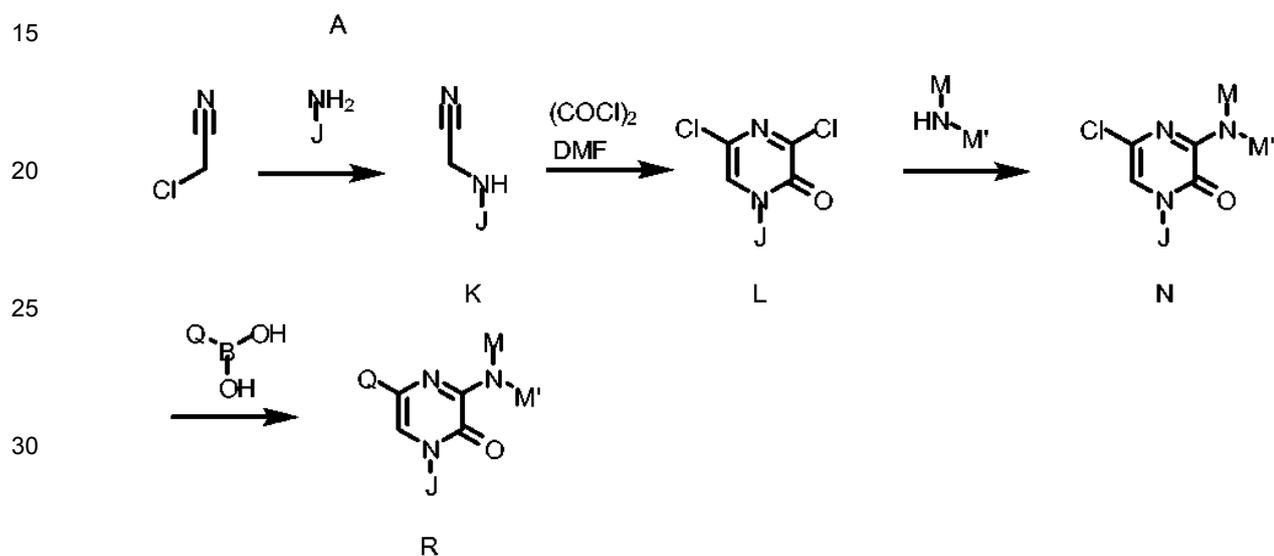
65 Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de los productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como también a través de las bases de datos en línea (American Chemical Society, Washington, D.C., quizás contactar para más detalles). Los productos químicos que se conocen, pero no están disponibles comercialmente en los catálogos, pueden prepararse por empresas de síntesis

química personalizadas, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción es P. H. Stahl y C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos se preparan por las rutas de síntesis generales que se describen a continuación en los Esquemas 1-3.

Los compuestos derivados de pirazinona N-sustituidos se preparan por la ruta de síntesis general que se describe a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1

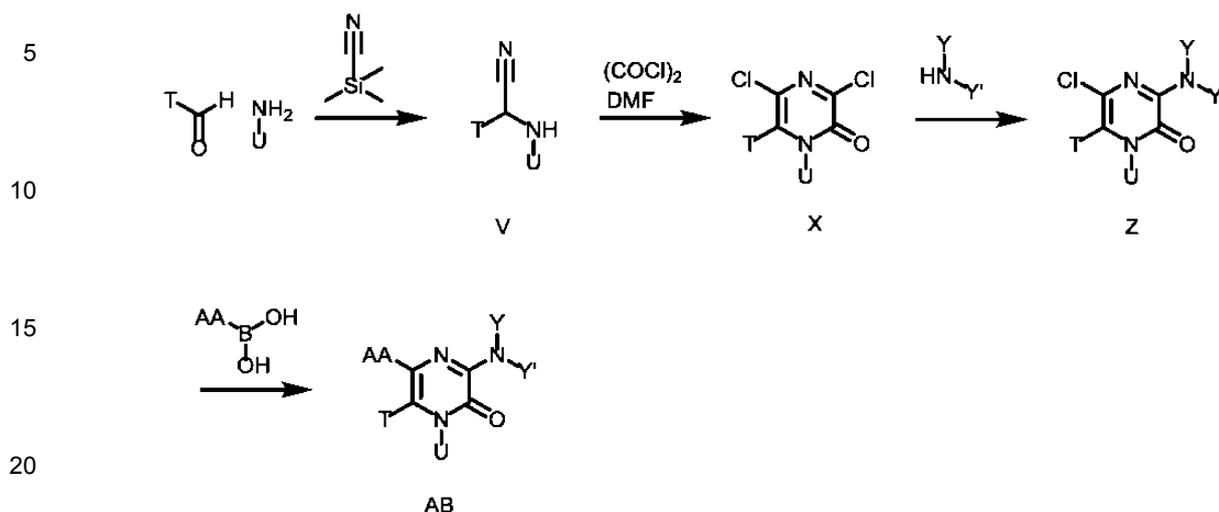


Con referencia al Esquema 1, el desplazamiento del cloroacetnitrilo se lleva a cabo con una variedad de aminas J-NH<sub>2</sub> en condiciones básicas para formar el compuesto K. El compuesto L se obtiene del tratamiento del compuesto K a la condición de Vielsmeier. El desplazamiento selectivo del compuesto de dicloruro L se lleva a cabo con una variedad de aminas MM'-NH en condiciones básicas para formar el compuesto N. El compuesto R se prepara a partir del compuesto de haluro de arilo N mediante el uso de condiciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio con ácidos borónicos Q-(OH)<sub>2</sub>.

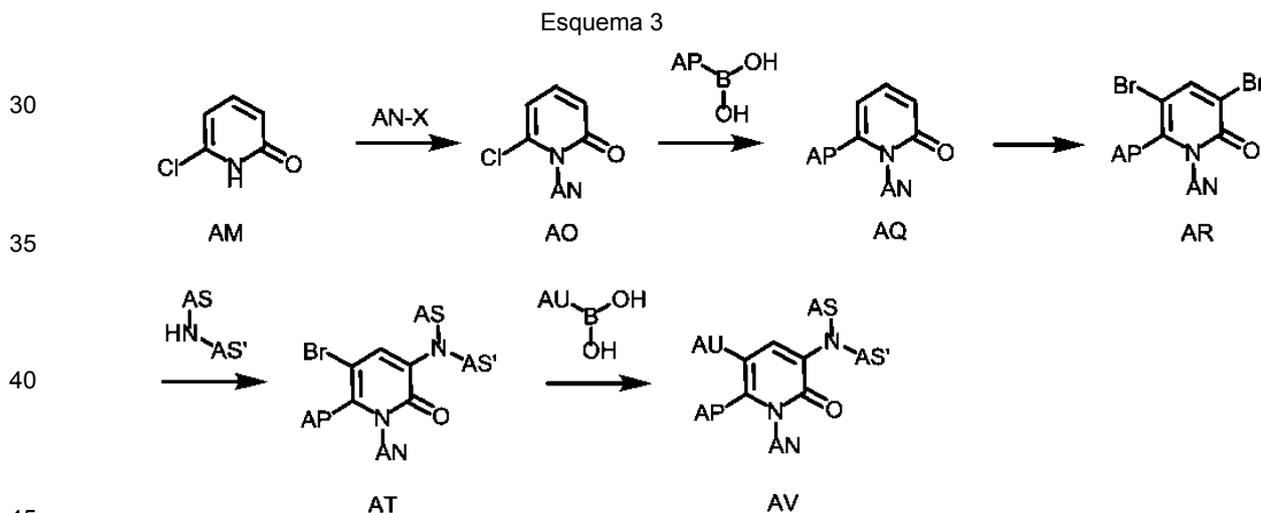
Los compuestos derivados de pirazinona sustituidos se preparan por la ruta de síntesis general que se describe a continuación en el Esquema 2.

Con referencia al Esquema 2, el compuesto V se obtiene de la condensación de una variedad de aldehídos T-CHO y aminas U-NH<sub>2</sub> seguida de la adición de cianuro. El compuesto X se obtiene del compuesto V bajo la condición de Vielsmeier. El desplazamiento selectivo del compuesto de dicloruro X se lleva a cabo con una variedad de aminas YY'-NH en condiciones básicas para formar el compuesto Z. El compuesto AB se prepara a partir del compuesto de haluro de arilo Z mediante el uso de condiciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio con ácidos borónicos AA-B(OH)<sub>2</sub>.

Esquema 2



Los compuestos derivados de piridona sustituidos se preparan por la ruta de síntesis general que se describe a continuación en el Esquema 3.



Con referencia al Esquema 3, el compuesto AO se obtiene de la N-alquilación del compuesto AM con una variedad de haluros de alquilo AN-X. El compuesto AQ se prepara a partir del compuesto de haluro de arilo AO mediante el uso de condiciones de acoplamiento de arilos, tales como las condiciones de Suzuki con ácidos borónicos AP-B(OH)<sub>2</sub>. La bromación del compuesto AQ proporcionó el compuesto AR. El desplazamiento selectivo del compuesto de dibromuro AR se lleva a cabo con una variedad de aminas ASAS'-NH en condiciones básicas, o mediante la condición de acoplamiento de Buchwald, para formar el compuesto AT. El compuesto AV se prepara a partir del compuesto de haluro de arilo AT mediante el uso de condiciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio con ácidos borónicos AU-B(OH)<sub>2</sub>.

55 Composiciones farmacéuticas

En ciertas modalidades, el compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción se administra como un producto químico puro. En otras modalidades, el compuesto derivado heterocíclico sustituido que se describe en la presente descripción se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente descripción excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) que se selecciona sobre la base de una ruta elegida de administración y práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>a</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

65 Por consiguiente, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción, o un estereoisómero,

sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador o los portadores (o excipiente(s)) son aceptables o adecuados si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

5 Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En ciertas modalidades, el compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe por la Fórmula (I) es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5 %, o menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como productos o subproductos intermedios contaminantes que se generan, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

15 Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa u otro material adecuado fácil de disolver en el tracto digestivo. Pueden usarse portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

20 La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, ser humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores que la persona experta en la técnica médica usará para determinar la dosis.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen las personas expertas en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tales como remisiones parciales o completas más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente pueden determinarse mediante el uso de modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

35 Las dosis orales generalmente pueden variar de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

#### 40 Biología

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica provocados por mecanismos distintos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que juegan un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina/histona.

45 Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Se requiere una compactación enorme para empaquetar los 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula. La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar las histonas en varios sitios.

50 Hay un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizadas en dos grupos: histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4) e histonas enlazadoras (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consiste en aproximadamente 147 pares de bases de ADN envueltos alrededor del octámero de histonas centrales, que consiste en dos copias de cada una de las histonas centrales H2A, H2B, H3 y H4.

60 Las unidades básicas de nucleosomas se organizan y condensan aún más mediante la agregación y el plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un intervalo de diferentes estados de condensación, y la rigidez de la estructura de la cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular.

65 La estructura de la cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede ocurrir de manera eficiente a partir de la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina se controla por una serie de modificaciones postraduccionales a las proteínas histonas, especialmente las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura central del

nucleosoma. Estas modificaciones son la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ribosilación, la sumoilación, la ubiquitinación, la citrulinación, la desiminación y la biotinilación. El núcleo de las histonas H2A y H3 también puede modificarse. Las modificaciones de las histonas son parte integral de diversos procesos biológicos, tales como la regulación génica, la reparación del ADN y la condensación cromosómica.

La metilación de histonas es una de las marcas de cromatina más importantes; estas juegan papeles importantes en la regulación transcripcional, la respuesta al daño del ADN, la formación y el mantenimiento de la heterocromatina y la inactivación del cromosoma X. Un descubrimiento reciente también reveló que la metilación de las histonas afecta el resultado de empalme del pre-ARNm al influir en el reclutamiento de los reguladores del empalme. La metilación de las histonas incluye la monometilación, la dimetilación y la trimetilación de lisinas, y la monometilación, la dimetilación simétrica y la dimetilación asimétrica de argininas. Estas modificaciones pueden ser una marca de activación o represión, según el sitio y el grado de la metilación.

#### Desmetilasas de histonas

Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se denomina en la presente descripción, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo del polipéptido. Las desmetilasas comprenden un dominio JmjC y pueden ser una desmetilasa metil-lisina o metil-arginina. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una desmetilasa de histona H3 o H4. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar una o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen desmetilasas que pueden desmetilar un sustrato mono, di y/o trimetilado. Además, las desmetilasas de histonas pueden actuar sobre un sustrato metilado de histona central, un sustrato mononucleosómico, un sustrato dinucleosómico y/o un sustrato oligonucleosómico, sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera desmetilasa de lisina descubierta fue la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 monometiladas o dimetiladas, mediante el uso de la flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumoni C (JmjC) que contenía desmetilasas de histonas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa de H3K36 y se usó un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contenía desmetilasa 1 de histona (JHDM1/KDM2A).

Posteriormente se identificaron más proteínas que contienen el dominio JmjC y pueden agruparse filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y solo el dominio JmjC.

#### LSD-1

La desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) es una desmetilasa de lisina de histonas que desmetila específicamente la histona H3 monometilada y dimetilada en K4 y también desmetila la histona H3 dimetilada en K9. Aunque el objetivo principal de la LSD1 parece ser las lisinas de histonas monometiladas y dimetiladas, específicamente H3K4 y H3K9, existe evidencia en la literatura de que la LSD1 puede desmetilar lisinas metiladas en proteínas no histonas como p53, E2F1, Dnmt1 y STAT3.

La LSD1 tiene un buen grado de similitud estructural e identidad/homología de aminoácidos con las poliamino oxidasas y las monoamino oxidasas, las cuales (es decir, MAO-A, MAO-B y LSD1) son amino oxidasas dependientes de flavina que catalizan la oxidación de enlaces nitrógeno-hidrógeno y/o enlaces nitrógeno-carbono. La LSD1 también incluye un dominio SWIRM N-terminal. Hay dos variantes de transcripción de la LSD1 producidas por empalme alternativo.

#### Métodos de uso

En algunas modalidades, los compuestos que se describen en la presente descripción son capaces de inhibir la actividad de LSD1 en una muestra biológica poniendo en contacto la muestra biológica con un compuesto heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción es capaz de modular el nivel de metilación de la lisina 3 de la histona 4 en la muestra biológica. En algunas modalidades, un compuesto heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción es capaz de modular los niveles de metilación de lisina-9 de la histona-3 en la muestra biológica.

Los compuestos heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción carecen de actividad inhibitoria de MAO-A o MAO-B significativa. En algunas modalidades, el compuesto heterocíclico sustituido como se describe en la presente descripción inhibe la actividad inhibitoria de LSD1 en mayor medida que la actividad inhibitoria de MAO-A y/o MAO-B.

Una modalidad proporciona un método *in vitro* para regular la transcripción génica en una célula que comprende inhibir la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina mediante la exposición de la enzima desmetilasa 1 específica de lisina a un compuesto de la Fórmula (I).

En la presente descripción se describen los métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, ya sea en general o con respecto a uno o más genes objetivos específicos. La desmetilación puede modularse para controlar una variedad de funciones celulares, que incluyen, sin limitarse a: la diferenciación; la proliferación; la apoptosis; la tumorigénesis, la leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; la pérdida del cabello; o la diferenciación sexual.

Además se describe en la presente descripción un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

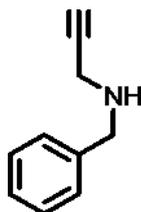
Además se describe el método para tratar el cáncer en un sujeto en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

## Ejemplos

### I. Síntesis química

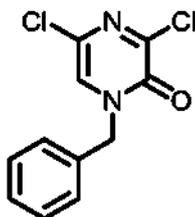
A menos que se indique de cualquier otra manera, los reactivos y los disolventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los disolventes anhidros y la cristalería secada al horno se usaron para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice a menos que se indique de cualquier otra manera. Los espectros se dan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento J se informan en hercios. Para los espectros de protones se usó el pico del disolvente como el pico de referencia.

#### Preparación 1A: bencilamino-acetonitrilo



Una mezcla de bencilamina (1,72 g, 16 mmol), cloroacetonitrilo (1,81 g, 24 mmol) y  $K_2CO_3$  (4,4 g, 32 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (5:1, PE:EA) para dar 1,8 g (77 %) del compuesto del título como la sal de HCl. [M+H] Calculado para  $C_9H_{10}N_2$ , 147; Encontrado, 147.

#### Preparación 1B: 1-bencil-3,5-dicloropirazin-2(1H)-ona

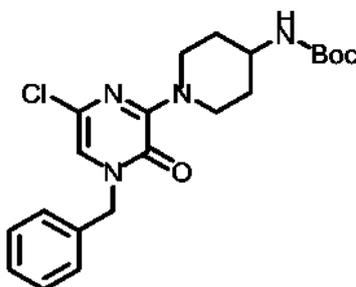


A una mezcla de 2-(bencilamino)acetonitrilo se añadió HCl (1 g, 5,5 mmol) en 1,2-diclorobenceno (15 ml) ( $COCl_2$ ) (3,47 g, 27,4 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se añadieron 4 gotas de DMF. La mezcla se agitó y se calentó a 125 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:5, EA:PE) para dar 1,0 g (71,4 %) del compuesto del título.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,11 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 5H).

#### Preparación 1C: *tert*-butil 1-(4-bencil-6-cloro-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato

5

10



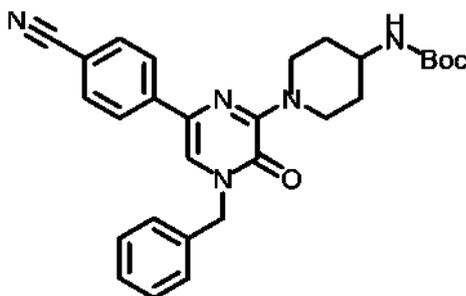
15 A una solución de 1-bencil-3,5-dicloropirazin-2(1H)-ona (500 mg, 1,96 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron (*tert*-butoxi)-N-(4-piperidil)carboxamida (392 mg, 1,96 mmol) y DIEA (506 mg, 3,92 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La DMF se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 550 mg (66,9 %) del producto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42-1,51 (m, 11H), 2,02-2,05 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,29-7,79 (m, 5H).

20

Preparación 1D: *tert*-butil 1-(4-bencil-6-(4-cianofenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato

25

30



35

40

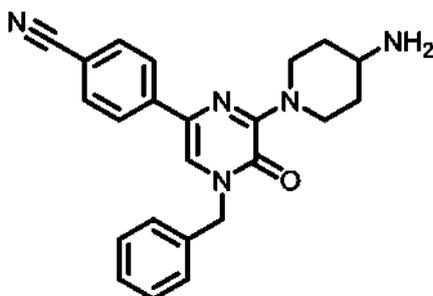
A una solución de *tert*-butil 1-(4-bencil-6-cloro-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato (360 mg, 0,86 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron ácido 4-cianofenilborónico (253 mg, 1,72 mmol), [1,1'-Bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (56 mg, 0,086 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (237 mg, 1,72 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 145 °C durante 4 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:5, EA:PE) para dar 300 mg (71,8 %) del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46-1,55 (m, 11H), 2,04-2,09 (m, 2H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 1H), 4,47-4,49 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,33-7,37(m, 5H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

45

Ejemplo 1: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-bencil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

50

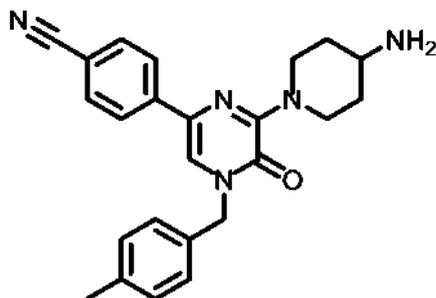
55



60 A una solución de *tert*-butil 1-(4-bencil-6-(4-cianofenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato (300 mg, 0,62 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió HCl/EA (10 ml), la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 169 mg (71 %) del compuesto del título como la sal de HCl. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 1,76-1,83 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 2H), 3,04-3,11 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H) 3,44-3,46 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). [M+H] Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O, 386; Encontrado, 386.

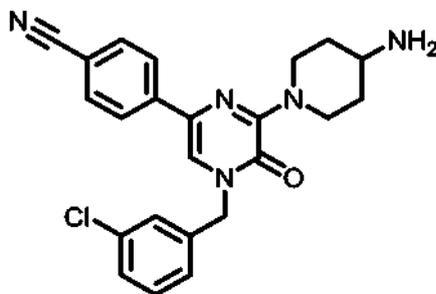
65

Ejemplo 2: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo



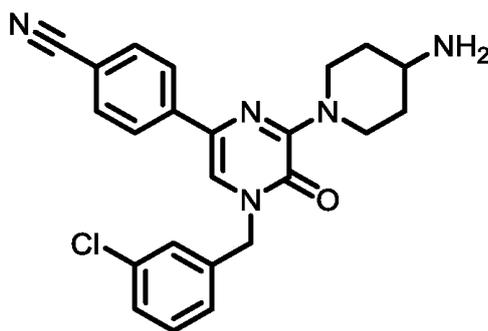
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 18 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,68-1,72 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,99 (t,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 3,26-3,27 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , 400; Encontrado, 400.

Ejemplo 3: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo



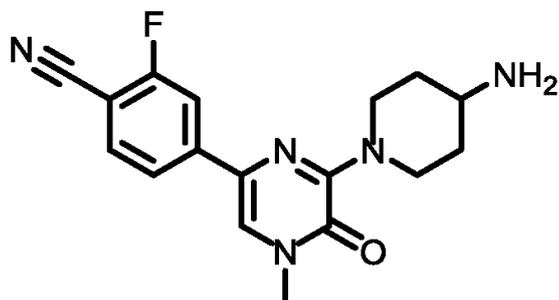
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 14 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,67-1,74 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,97 (t,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$ , 404; Encontrado, 404.

Ejemplo 4: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-cloro-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



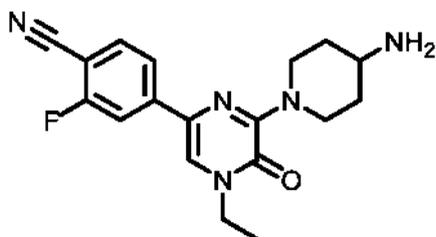
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 6 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,70-1,80 (m, 2H), 2,08-2,12 (m, 2H), 3,03 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,39-3,44 (m, 1H), 4,89-4,93 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ , 420; Encontrado, 420.

Ejemplo 5: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



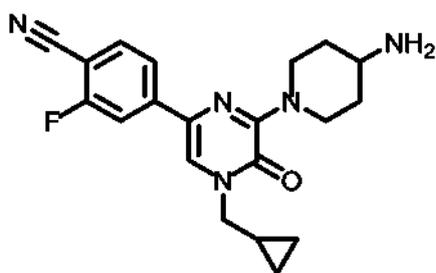
15 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 17 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,57-1,66 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 4,73-4,78 (m, 2H), 7,85-7,97 (m, 3H), 8,10-8,18 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$ , 328; Encontrado, 328.

20 Ejemplo 6: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



35 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 15 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,70-1,79 (m, 2H), 2,09-2,11 (m, 2H), 2,98-3,05 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 4,00-4,05 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,86-4,89 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,83-7,84 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$ , 342; Encontrado, 342.

40 Ejemplo 7: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-ciclopropilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo

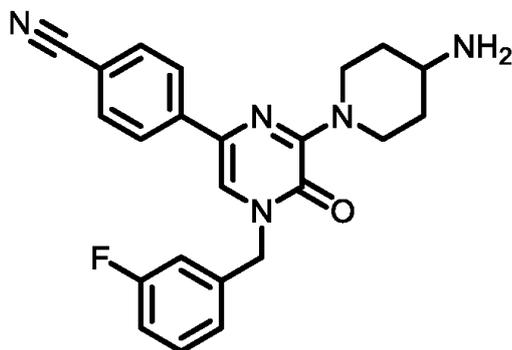


55 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 14 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  0,43-0,53 (m, 4H), 1,28-1,32 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,50-2,53 (m, 1H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,76 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 7,89-7,98 (m, 3H), 8,17-8,21 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$ , 368; Encontrado, 368.

60 Ejemplo 8: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

60

65

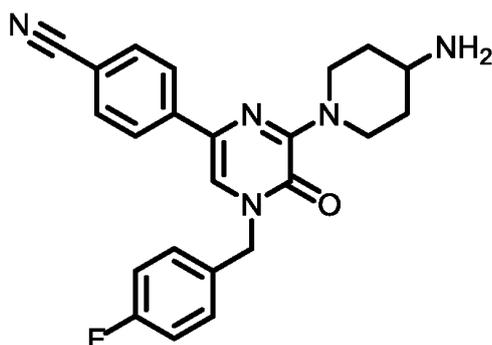


El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 17 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,60-1,69 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,28-3,34 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,92-7,12 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$ , 404; Encontrado, 404.

20

Ejemplo 9: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)-4-[(4-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

25

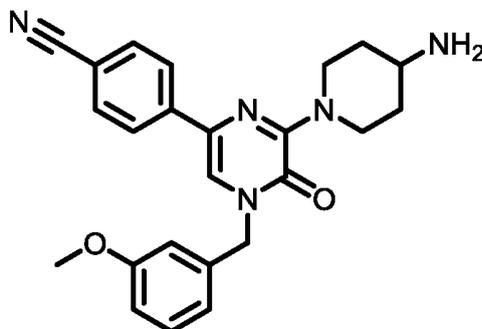


El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 15 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,83-1,87 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 4,96-5,04 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,21 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$ , 404; Encontrado, 404.

40

Ejemplo 10: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)-4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

45



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 18 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,72-1,82 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 3,06 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,91-4,94 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,89-6,98 (m, 3H), 7,29 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ , 416; Encontrado, 416.

60

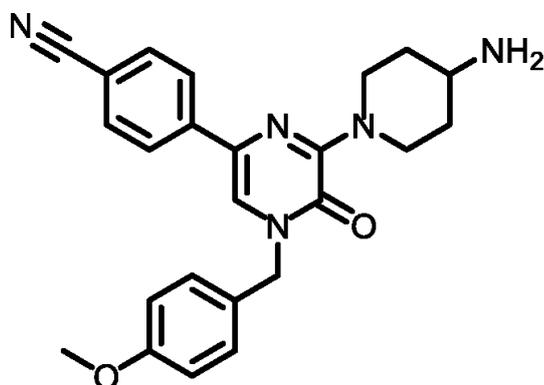
Ejemplo 11: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 17 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,58-1,68 (m, 2H), 1,93-1,99 (m, 2H), 2,99 (t,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,78-4,83 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ , 416; Encontrado, 416.

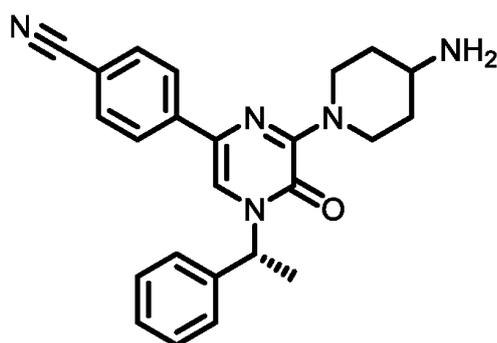
25

Ejemplo 12: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1R)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 14 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,63-1,74 (m, 5H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,03-3,36 (m, 1H), 4,78-4,84 (m, 2H), 6,14-6,19 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,81 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ , 400; Encontrado, 400.

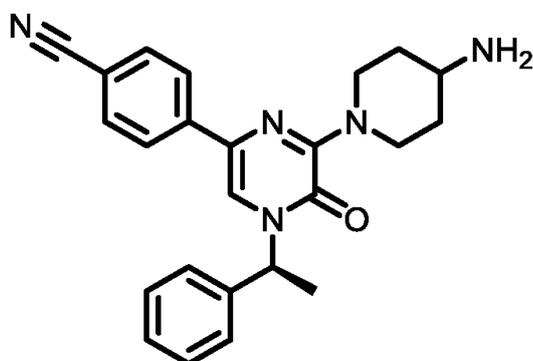
45

Ejemplo 13: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1S)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

50

55

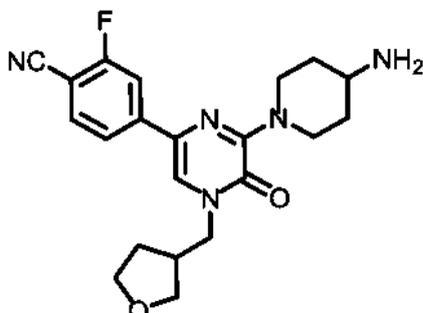
60



65

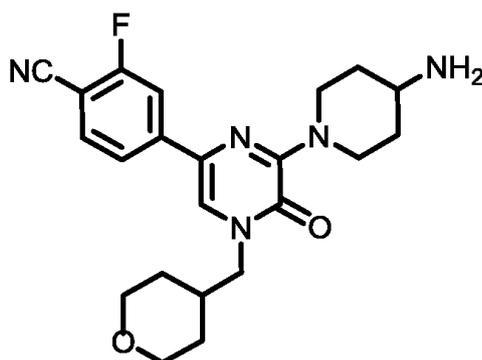
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 16 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,63-1,74 (m, 5H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,03-3,36 (m, 1H), 4,78-4,84 (m, 2H), 6,14-6,19 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,81 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ , 400; Encontrado, 400.

Ejemplo 14: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



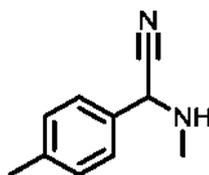
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 66 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,59-1,70 (m, 3H), 1,91-2,03 (m, 3H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,93 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,82-3,98 (m, 3H), 4,79-4,82 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 398; Encontrado, 398.

Ejemplo 15: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 47 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,31-1,37 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 3H), 2,93 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,25-3,33 (m, 3H), 3,79-3,87 (m, 4H), 4,77-4,81 (m, 2H), 7,62-7,76 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 412; Encontrado, 412.

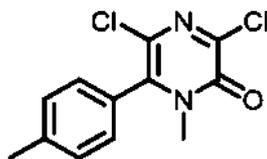
Preparación 16A: 2-(metilamino)-2-(4-metilfenil)etanonitrilo



A una solución de 4-metilbenzaldehído (10,0 g, 83,3 mmol) en metanol (200 ml) se añadió metilamina (20,7 g, 25 %, 166,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió TMS-CN (12,4 g, 125 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y la mezcla de reacción se extrajo con EA (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se tomó en éter donde se burbujeó HCl gaseoso durante 5 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para dar 13,5 g (82 %) del compuesto del título como la sal de HCl.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$ , 161; Encontrado, 161.

Preparación 16B: 3,5-dicloro-1-metil-6-(4-metilfenil)hidropirazin-2-ona

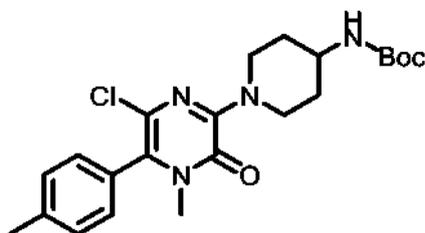
5



10 A una mezcla de 2-(metilamino)-2-(4-metilfenil)etanonitrilo se añadió sal de HCl (2 g, 10 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) (COCl)<sub>2</sub> (6,5 g, 50 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora y se enfrió hasta 40 °C. Se añadieron cuatro gotas de DMF y la mezcla se agitó a 125 °C durante 3 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:5, EA:PE) para dar 1,3 g (42 %) del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,47 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,21 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 10,8 Hz, 2H).

15 Preparación 16C: (terc-butoxi)-N-{1-[6-cloro-4-metil-5-(4-metilfenil)-3-oxo(4-hidropirazin-2-il)](4-piperidil)}carboxamida

20



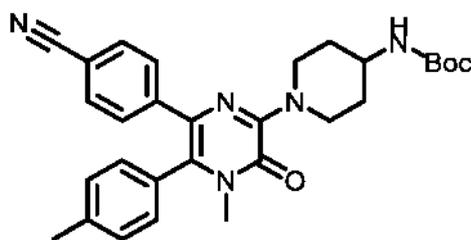
25

30 A una solución de 3,5-dicloro-1-metil-6-(4-metilfenil)hidropirazin-2-ona (300 mg, 1,12 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (terc-butoxi)-N-(4-piperidil)carboxamida (245 mg, 1,23 mmol) y DIEA (290 mg, 2,24 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La DMF se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 350 mg (73 %) del producto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41-1,57 (m, 11H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,70-3,76 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,75 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 10,8 Hz, 2H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 433; Encontrado, 433.

35

40 Preparación 16D: éster terc-butílico del ácido {1-[6-(4-ciano-fenil)-4-metil-3-oxo-5-p-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico

40



45

50 A una solución de (terc-butoxi)-N-{1-[6-cloro-4-metil-5-(4-metilfenil)-3-oxo(4-hidropirazin-2-il)](4-piperidil)}carboxamida (350 mg, 0,81 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron ácido 4-cianofenilborónico (238 mg, 1,62 mmol), [1,1'-Bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (52 mg, 0,08 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 0,78 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 140 °C durante 4 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con EA (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:5, EA:PE) para dar 200 mg (49 %) del compuesto del título. [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 500; Encontrado, 500.

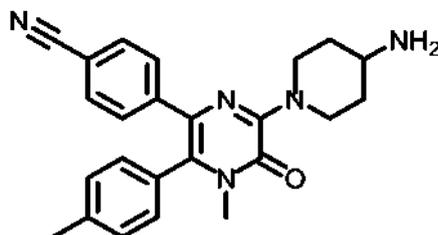
55

60 Ejemplo 16: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

60

65

5



10

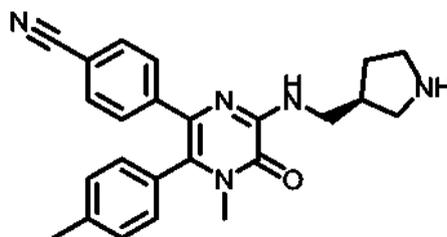
A una solución de éster terc-butílico del ácido {1-[6-(4-ciano-fenil)-4-metil-3-oxo-5-p-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (200 mg, 0,4 mmol) en EA (10 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en EA (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como la sal de HCl (120 mg, 69 %).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  1,84-1,94 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 5H), 3,49-3,54 (m, 1H), 4,88-4,93 (m, 2H), 7,16 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , 400; Encontrado, 400.

15

20

Ejemplo 17: 4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

25



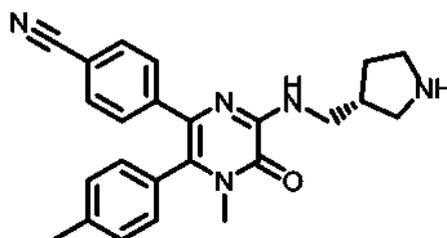
30

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 75 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,75-1,80 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 4H), 2,78-2,81 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,63 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,09 (s, 4H), 7,41 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , 400; Encontrado, 400.

35

Ejemplo 18: 4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

40



45

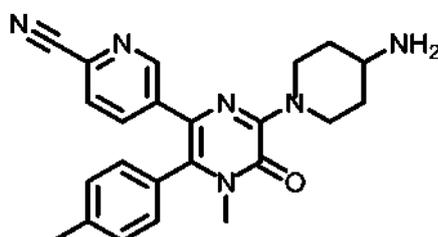
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 70 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,75-1,80 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 4H), 2,78-2,83 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 3H), 3,63 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,41 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , 400; Encontrado, 400.

50

55

Ejemplo 19: 5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo

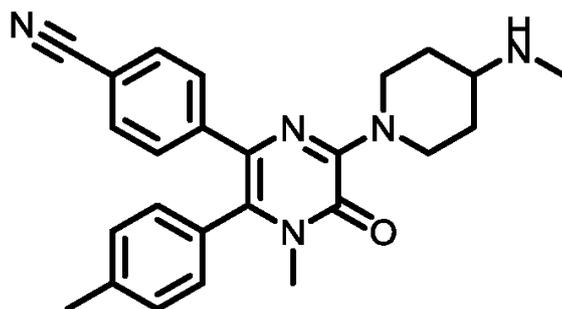
60



65

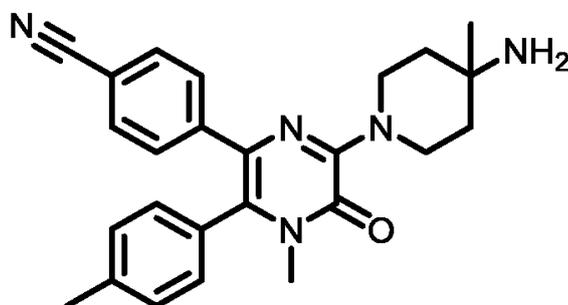
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 60 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  1,66-1,74 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 2H), 7,12 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ , 401; Encontrado, 401.

Ejemplo 20: 4-[4-metil-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo



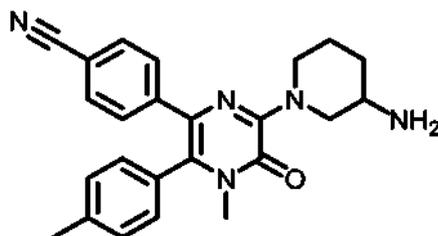
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 70 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  1,94-1,99 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 5H), 2,79 (s, 3), 3,28-3,37 (m, 5H), 3,48-3,54 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 414; Encontrado, 414.

Ejemplo 21: 4-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 69 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1,39 (s, 3H), 1,74-1,91 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 6H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,29 (br, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 414; Encontrado, 414.

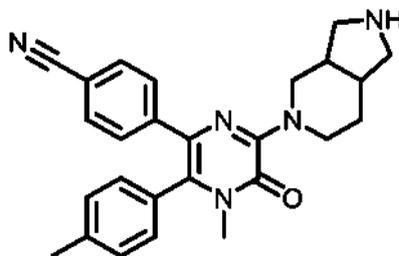
Ejemplo 22: 4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 43 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,82-1,89 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,00-

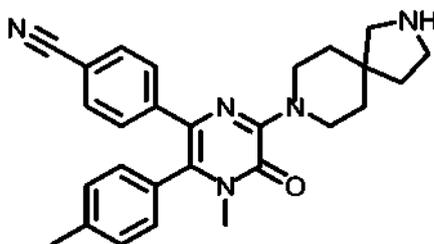
3,09 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 4H), 3,57-3,62 (m, 1H), 4,34-4,92 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). [M+H] Calculado para  $C_{24}H_{25}N_5O$ , 400; Encontrado, 400.

Ejemplo 23: 4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-6-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-il}-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo



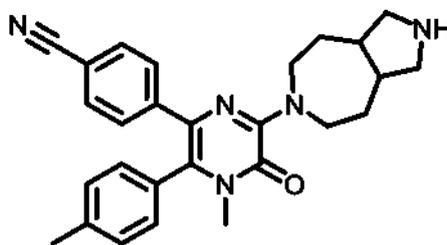
El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 64 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,67-1,72 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 2H), 3,22-3,61 (m, 9H), 4,35-4,44 (m, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{27}N_5O$ , 426; Encontrado, 426.

Ejemplo 24: 4-(6-{2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 45 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,66-1,69 (m, 4H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,05-3,29 (m, 7H), 3,72-3,88 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 6H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,93-8,95 (br, 2H). [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{29}N_5O$ , 440; Encontrado, 440.

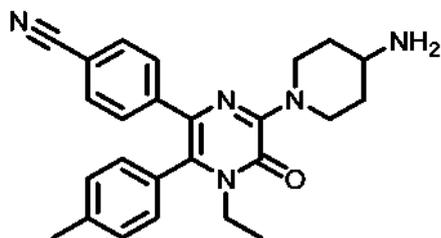
Ejemplo 25: 4-(6-{decahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 64 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,89-2,07 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,74-2,76 (m, 2H), 3,00-3,03 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,52-3,67 (m, 4H), 4,33-4,39 (m, 2H), 7,15 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{29}N_5O$ , 440; Encontrado, 440.

Ejemplo 26: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

5



10

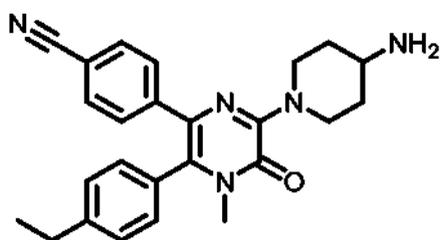
15

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 89 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,19-3,25 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 2H), 4,87-4,90 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,39-7,54 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 414; Encontrado, 414.

20

Ejemplo 27: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

25



30

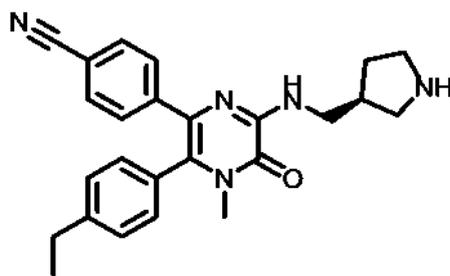
35

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 44 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 3,03 (t,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 4,87-4,90 (m, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 414; Encontrado, 414.

40

Ejemplo 28: 4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[[(36)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

45



50

55

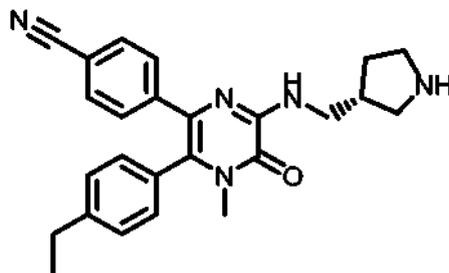
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 67 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,88-1,93 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,58 (m, 3H), 3,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 414; Encontrado, 414.

60

Ejemplo 29: 4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

65

5

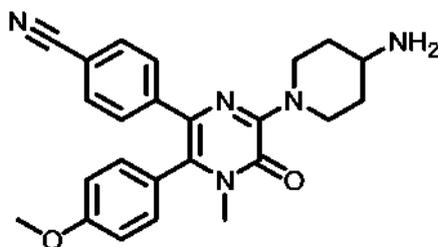


10

15 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 70 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,88-1,93 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,58 (m, 3H), 3,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 414; Encontrado, 414.

20 Ejemplo 30: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

25

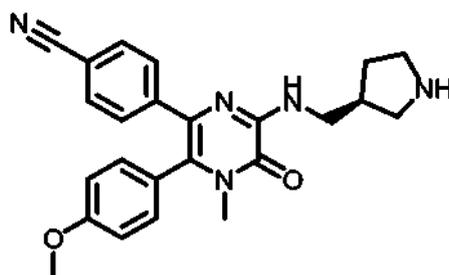


30

35 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 79 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,74-1,84 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 3,02 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,87-4,90 (m, 2H), 7,00 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ , 416; Encontrado, 416.

40 Ejemplo 31: 4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

45



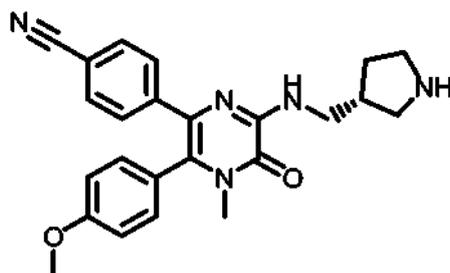
50

55 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 80 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,88-1,93 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ , 416; Encontrado, 416.

60 Ejemplo 32: 4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

65

5



10

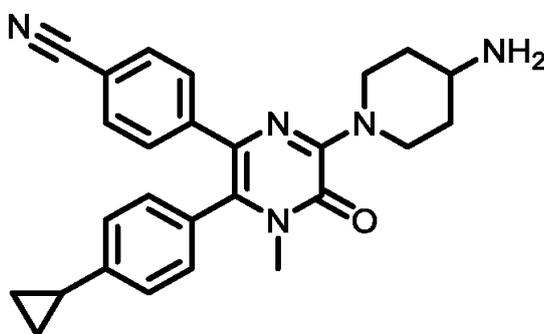
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 57 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,88-1,93 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ , 416; Encontrado, 416.

15

20

Ejemplo 33: 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

25



30

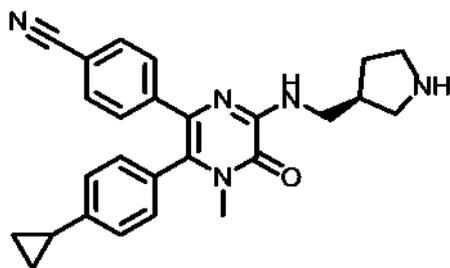
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 87 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,73-0,77 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,09-2,13 (m, 2H), 3,02 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 4,87-4,90 (m, 2H), 7,16 (s, 4H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 426; Encontrado, 426.

35

40

Ejemplo 34: 4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

45



50

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 55 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,67-0,73 (m, 2H), 0,99-1,04 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 426; Encontrado, 426.

55

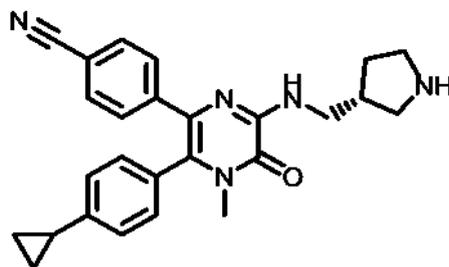
60

Ejemplo 35: 4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo

65

5

10



15

El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 45 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,67-0,73 (m, 2H), 0,99-1,04 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ , 426; Encontrado, 426.

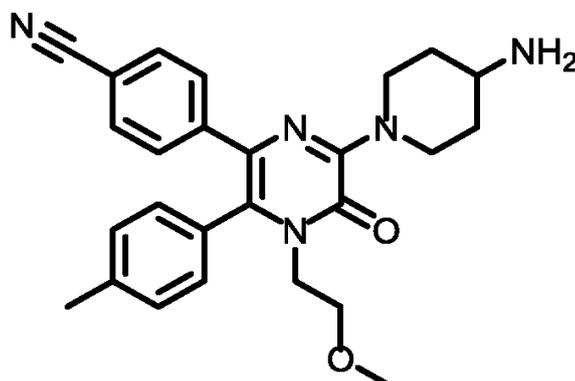
20

Ejemplo 36: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo

25

30

35



40

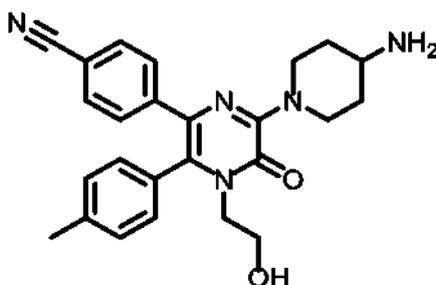
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 72 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,65 (m, 2H), 1,99-2,01 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,96 (t,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,37 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,87 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,72 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 6H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,17 (br, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ , 444; Encontrado, 444.

45

Ejemplo 37: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo

50

55

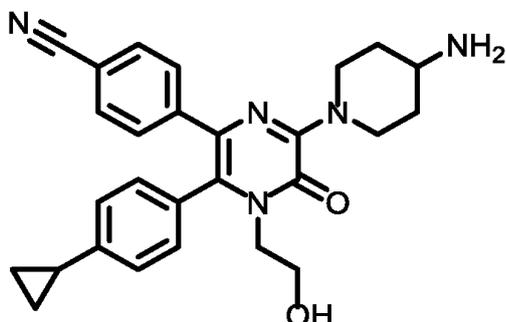


60

65

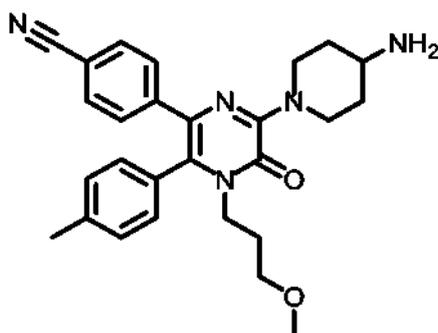
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {1-[6-(4-ciano-fenil)-4-(2-metoxi-etil)-3-oxo-5-p-tolil-3,4-dihidro-pirazin-2-il]-piperidin-4-il}-carbámico (500 mg, 0,92 mmol) en DCM se añadió una solución IN de  $\text{BBr}_3$  en DCM (1,84 ml, 1,84 mmol) a  $-78$  °C, luego se agitó durante 1 h a TA. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso hasta que el pH se ajustó a  $\text{pH}=7-8$ . La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título como la sal de HCl (101 mg, 26 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,68 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,96 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,43 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,78 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,73 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 7,24-7,27 (m, 6H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,29 (br, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ , 430; Encontrado, 430.

Ejemplo 38: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



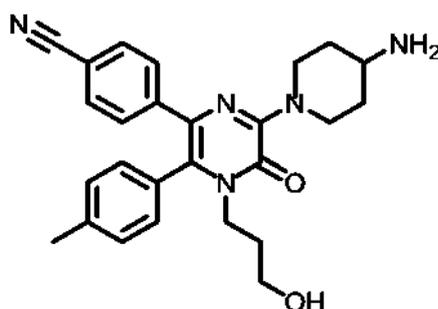
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 57 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  0,71-0,72 (m, 2H), 0,99-1,01 (m, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 3H), 2,94 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,42 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,77 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,72 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 7,10-7,25 (m, 6H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,09 (br, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ , 456; Encontrado, 456.

Ejemplo 39: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 61 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,65-1,68 (m, 4H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,95 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,13 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 2H), 4,73 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 7,24-7,28 (m, 6H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,11 (br, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ , 458; Encontrado, 458.

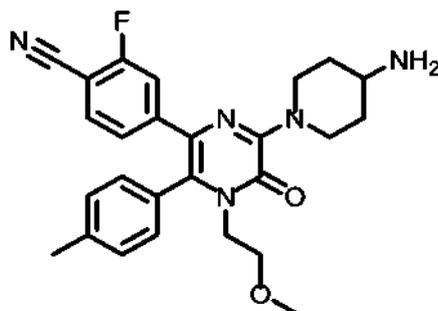
Ejemplo 40: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 23 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,58-1,65 (m, 4H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,95 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,19 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,73

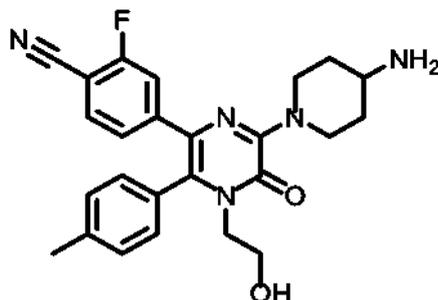
(d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 7,22-7,29 (m, 6H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,22 (br, 3H). [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{29}N_5O_2$ , 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 41: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



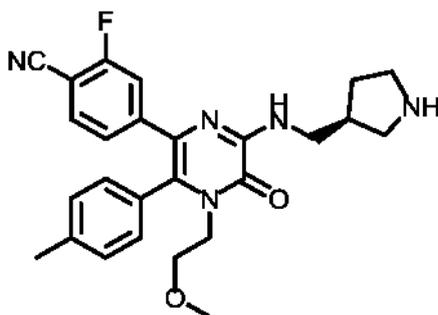
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 80 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,60-1,63 (m, 2H), 1,99-2,01 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,96 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,37 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,88 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 4,73 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,66 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,06 (br, 3H). [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{28}FN_5O_2$ , 462; Encontrado, 462.

Ejemplo 42: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 50 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,62-1,66 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,96 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,42 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,77 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,73 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,66 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,15 (br, 3H). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{26}FN_5O_2$ , 448; Encontrado, 448.

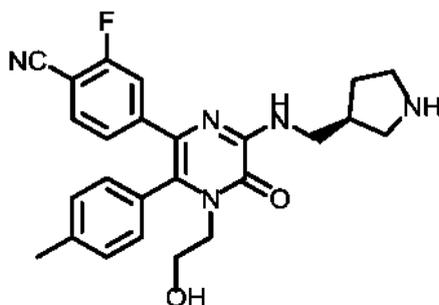
Ejemplo 43: 4-(6-[[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]amino]-4-(2-metoxietil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 44 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,68-1,71 (m, 1H), 1,99-

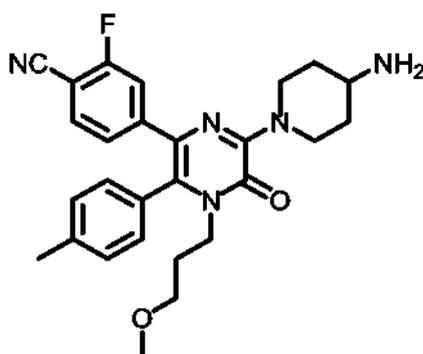
2,01 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,91-2,92 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,11-3,25 (m, 3H), 3,34-3,47 (m, 4H), 3,88 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 4H), 7,64 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,24 (br, 2H). [M+H]  
Calculado para  $C_{26}H_{28}FN_5O_2$ , 462; Encontrado, 462.

5 Ejemplo 44: 4-[6-(((3S)-pirrolidin-3-il)metil)amino]-4-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo



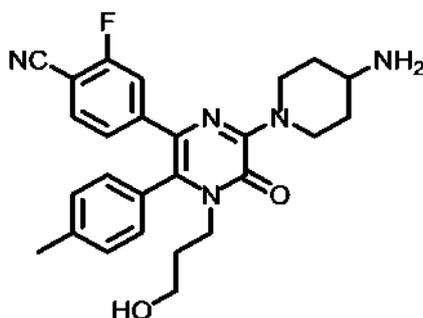
10  
15  
20  
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 32 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,69-1,71 (m, 1H), 1,99-2,00 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,91-2,92 (m, 1H), 3,11-3,25 (m, 3H), 3,40-3,46 (m, 4H), 3,77 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 4H), 7,64 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,16 (br, 2H). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{26}FN_5O_2$ , 448; Encontrado, 448.

25  
30 Ejemplo 45: 4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-metoxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)]-2-fluorobencenocarbonitrilo



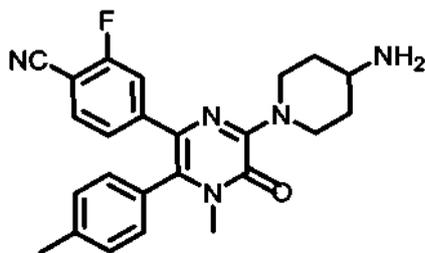
35  
40  
45 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 75 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1,63-1,69 (m, 4H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,96 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,13 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 2H), 4,73 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 7,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,66 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,24 (br, 3H). [M+H] Calculado para  $C_{27}H_{30}FN_5O_2$ , 476; Encontrado, 476.

50  
55 Ejemplo 46: 4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-hidroxi-propil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)]-2-fluorobencenocarbonitrilo



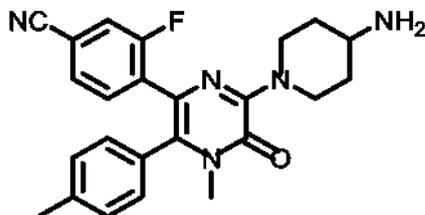
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 28 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,57-1,67 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 2H), 4,73 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 7,04-7,30 (m, 6H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (br, 3H). [M+H] Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 462; Encontrado, 462.

Ejemplo 47: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



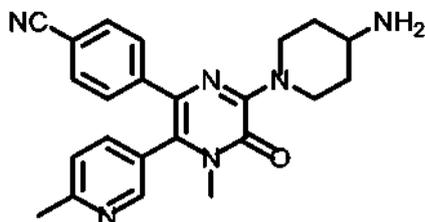
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 51 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,62-1,71 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 1H), 4,87-4,90 (m, 2H), 6,99-7,09 (m, 4H), 7,20-7,36 (m, 3H). [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O, 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 48: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-3-fluoro-benzonitrilo



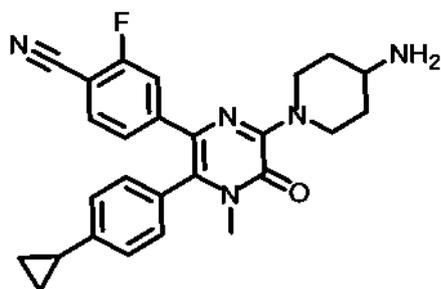
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 43 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,77 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,05 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,34-3,39 (m, 1H), 4,72-4,75 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 3H). [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O, 418; Encontrado, 418.

Ejemplo 49: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



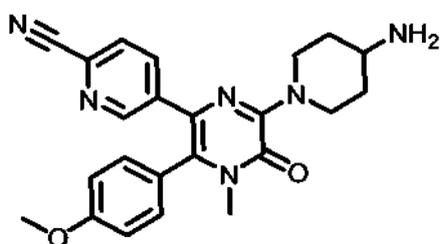
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 40 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,90-1,97 (m, 2H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,55-3,57 (m, 1H), 4,72-4,75 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,029 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O, 401; Encontrado, 401.

Ejemplo 50: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



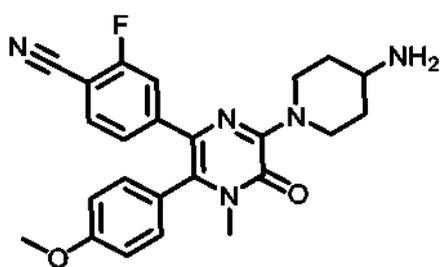
15 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 58 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,62-0,66 (m, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,98 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 1H), 4,72-4,75 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 6H), 7,36-7,39 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O, 444; Encontrado, 444.

20 Ejemplo 51: 5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo



35 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 25 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,81-1,91 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,72-4,75 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 417; Encontrado, 417.

40 Ejemplo 52: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

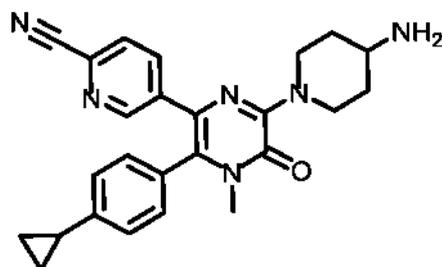


55 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 65 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,73-1,83 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,80-4,90 (m, 2H), 7,04-7,24 (m, 6H), 7,46-7,50 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 434; Encontrado, 434.

60 Ejemplo 53: 5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

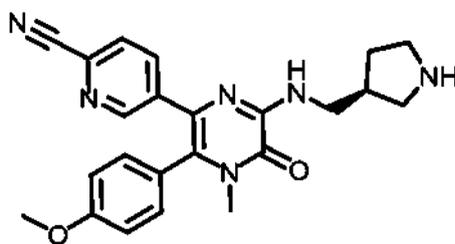
60

65



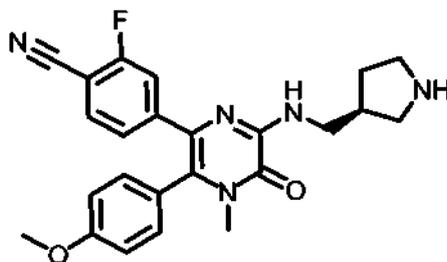
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 65 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,64-0,67 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,92-2,98 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 4,72-4,75 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,53-7,65 (m, 2H), 8,33 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O, 427; Encontrado, 427.

Ejemplo 54: 5-{3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridina-2-carbonitrilo



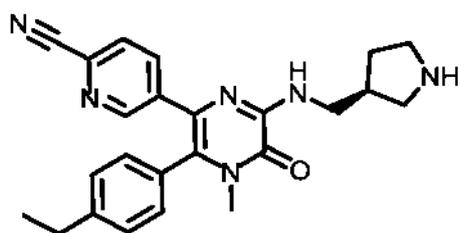
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 55 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,88-1,93 (m, 1H), 2,24-2,28 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 417; Encontrado, 417.

Ejemplo 55: 2-fluoro-4-{3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidropirazin-2-il}-benzonitrilo



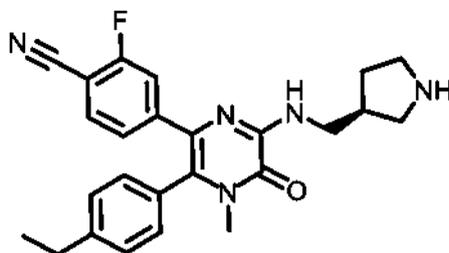
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 52 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,88-1,97 (m, 1H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 5H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 434; Encontrado, 434.

Ejemplo 56: 5-{3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridina-2-carbonitrilo



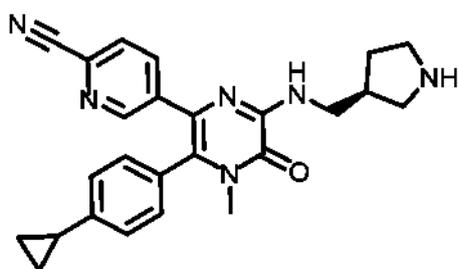
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 70 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,74-1,82 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 1H), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,14-3,34 (m, 4H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 8,37 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O, 415; Encontrado, 415.

Ejemplo 57: 4-{3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluorobenzonitrilo



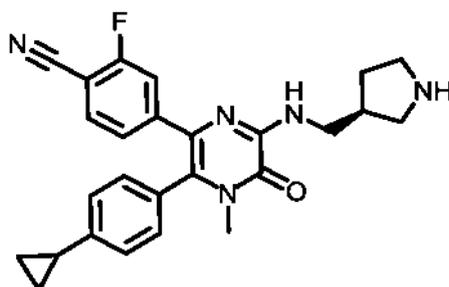
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 66 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,69 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,14-3,34 (m, 4H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,57-3,77 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 6H), 7,62-7,66 (m, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O, 432; Encontrado, 432.

Ejemplo 58: 5-{3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridina-2-carbonitrilo



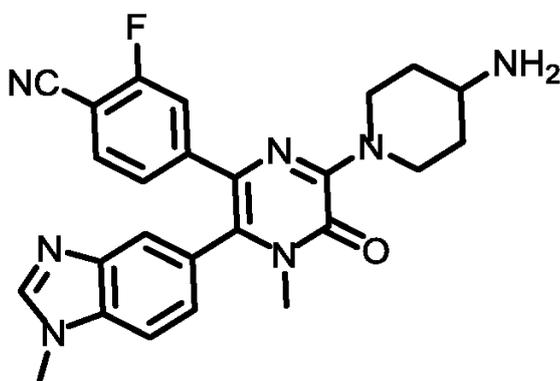
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 47 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,70-0,74 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,59 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O, 427; Encontrado, 427.

Ejemplo 59: 4-{3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 47 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,70-0,74 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O, 444; Encontrado, 444.

Ejemplo 60: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



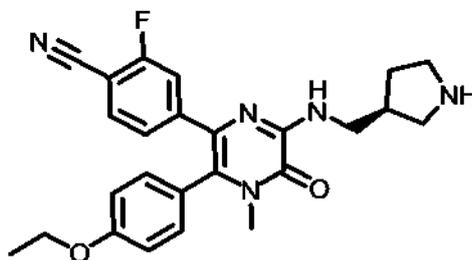
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 43 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,68-1,77 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,80-4,90 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O, 458; Encontrado, 458.

Ejemplo 61: 4-[3-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



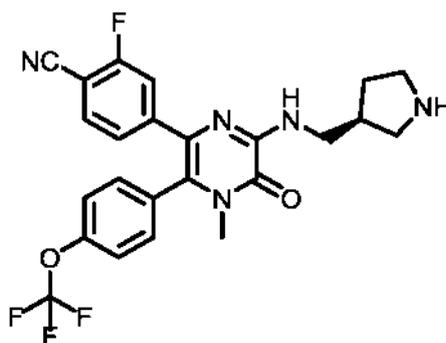
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 60 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,34-0,38 (m, 2H), 0,61-0,66 (m, 2H), 1,24-1,27 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 474; Encontrado, 474.

Ejemplo 62: 4-{3-(4-etoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo



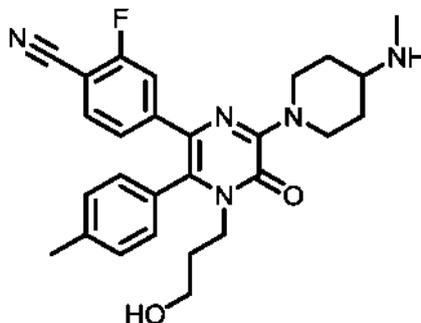
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 60 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,75-1,80 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 4H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 448; Encontrado, 448.

Ejemplo 63: 2-fluoro-4-[4-metil-5-oxo-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



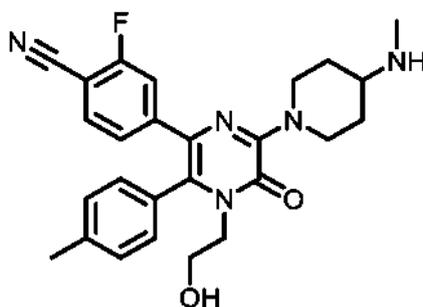
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 60 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,85-1,97 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,24-7,53 (m, 6H), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 488; Encontrado, 488.

Ejemplo 64: 2-fluoro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



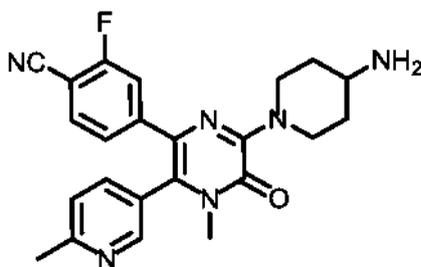
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 20 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,76-1,86 (m, 4H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,14-3,15 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 3H), 3,87-3,90 (m, 2H), 4,91-4,96 (m, 2H), 7,15-7,29 (m, 6H), 7,48-7,49 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 476; Encontrado, 476.

Ejemplo 65: 2-fluoro-4-[4-(2-hidroxi-etil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo



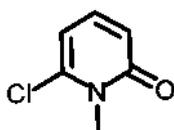
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 37,5 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 37. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,70-1,75 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,87-4,88 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 7,22-7,32 (m, 4H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 462; Encontrado, 462.

Ejemplo 66: 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo



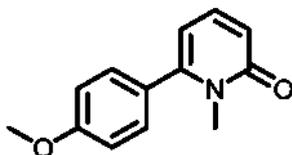
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 45 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,82-1,92 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 1H), 4,86-4,88 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O, 419; Encontrado, 419

Preparación 67A: 6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona



A una mezcla de 6-cloropiridin-2-ol (10,0 g, 77,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,4 g, 271,3 mmol) en acetona (100 ml) se añadió yodometano (38,5 g, 271,3 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y los materiales insolubles se filtraron. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O y DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. Los sólidos se suspendieron en éter dietílico a TA durante 30 minutos, se filtraron, se lavaron con éter y se secaron para dar 6,5 g (59 %) del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 3,73 (s, 3H), 6,51-6,59 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClNO, 144; Encontrado, 144.

Preparación 67B: 6-(4-metoxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

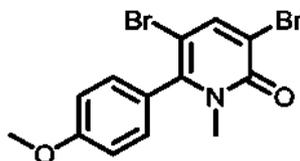


Una mezcla de 6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (520 mg, 3,64 mmol) en tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (5 ml/5 ml/7,5 ml), ácido 4-metoxifenilborónico (553 mg, 3,64 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (42 mg, 0,036 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1157 mg, 10,92 mmol) y LiCl·H<sub>2</sub>O (218 mg, 3,64 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se agitó durante la noche a 120 °C. Se añadió agua y la reacción se extrajo con EA (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo

se purificó por cromatografía sobre sílice (1:5, EA:PE) para dar 0,55 g (70 %) del compuesto del título.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,39 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,07 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 1,2, 9,2$  Hz, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,27-7,28 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , 216; Encontrado, 216.

5 Preparación 67C: 3,5-dibromo-6-(4-metoxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

10

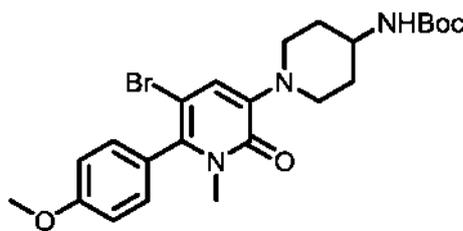


15 A una solución de 6-(4-metoxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,55 g, 2,42 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió bromo (0,78 g, 4,84 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y la reacción se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar 0,60 g (67 %) del compuesto del título.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,34 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,95 (s, 1H).

20

Preparación 67D: *tert*-butil-1-(5-bromo-6-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilcarbamato

25



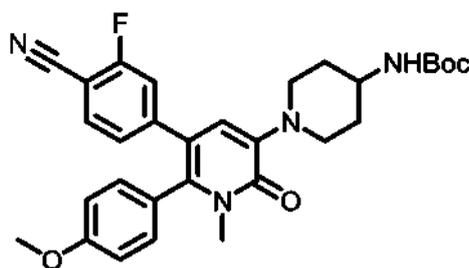
30

35 Una mezcla de 3,5-dibromo-6-(4-metoxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,60 g, 1,62 mmol), (0,33 g, 1,62 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (36 mg, 0,16 mol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,3 g, 16,2 mmol) y BINAP (100 mg, 0,16 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y los materiales insolubles se filtraron. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 0,65 g (82 %) del compuesto del título.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,57-1,59 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,62-3,73 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,51-4,53 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).

40

Preparación 67E: *tert*-butil 1-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilcarbamato

45



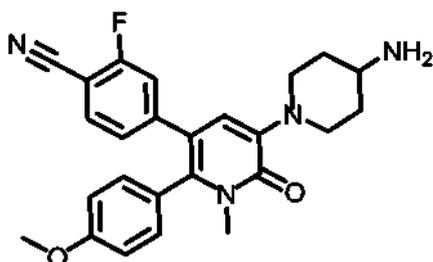
50

55 Una mezcla de *tert*-butil-1-(5-bromo-6-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilcarbamato (0,65 g, 1,32 mmol), *tert*-butil piperidin-4-ilcarbamato (436 mg, 2,64 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (95 mg, 0,13 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (420 mg, 3,96 mmol) en DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml/3 ml) se enjuagó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y los materiales insolubles se filtraron. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (1:1, EA:PE) para dar 0,20 g (28 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$ , 533; Encontrado, 533.

60

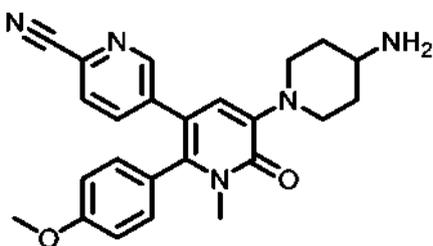
Ejemplo 67: 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo

65



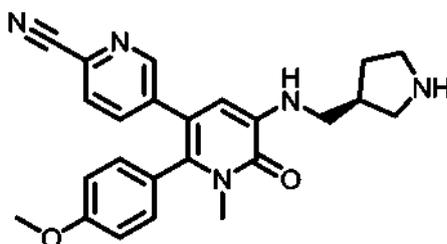
A una solución de *terc*-butil 1-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilcarbamato (0,2 g, 0,38 mmol) en EA (10 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en EA (5 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 80 mg (45 %) del compuesto del título como la sal de HCl. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,14-2,23 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,53-3,65 (m, 3H), 3,80 (s, 3 H), 3,88-3,91 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,85 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 433; Encontrado, 433.

Ejemplo 68: 5-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo



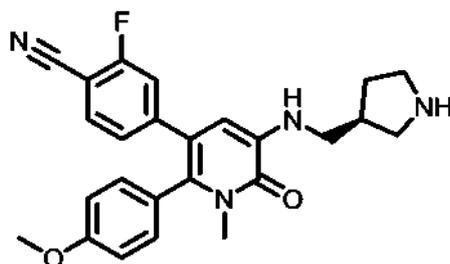
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 13 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 2,10-2,15 (m, 2H), 2,28-2,31 (m, 2H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 416; Encontrado, 416.

Ejemplo 69: (S)-5-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo



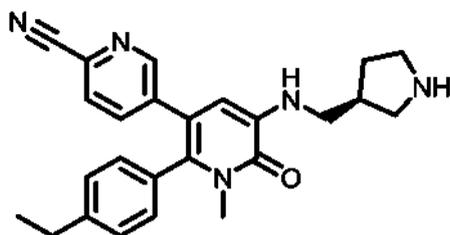
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 22 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 1,89-1,94 (m, 1H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,34-3,35 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 3H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 416; Encontrado, 416.

Ejemplo 70: (S)-2-fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo



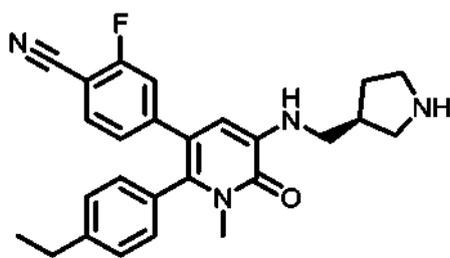
15 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 44 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 1,88-1,94 (m, 1H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 3H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 3H), 8,38 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 433; Encontrado, 433.

20 Ejemplo 71: (S)-5-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo



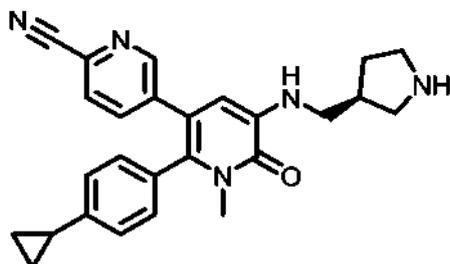
30 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 15 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,65 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,83-2,87 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 7H), 3,51-3,56 (m, 1H), 6,81 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O, 414; Encontrado, 414.

35 Ejemplo 72: (S)-4-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo



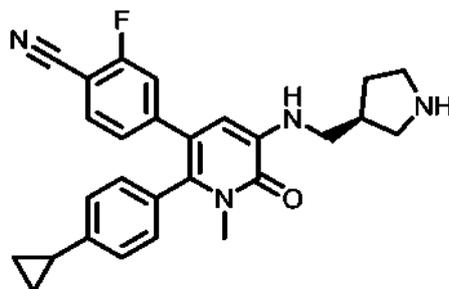
50 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 27 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,84-1,88 (m, 1H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 7H), 3,51-3,55 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O, 431; Encontrado, 431.

55 Ejemplo 73: (S)-5-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo



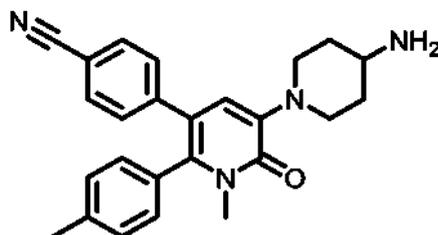
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 13 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 0,70-0,73 (m, 2H), 1,02-1,05 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 7H), 3,51-3,56 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,36 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O, 426; Encontrado, 426.

Ejemplo 74: (S)-4-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo



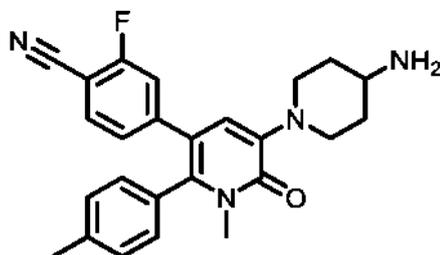
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 29 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 0,70-0,74 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,31-2,34 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 3,12-3,17 (m, 1H), 3,35-3,49 (m, 7H), 3,54-3,59 (m, 1H), 6,93-6,94 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 6H), 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O, 443; Encontrado, 443.

Ejemplo 75: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo



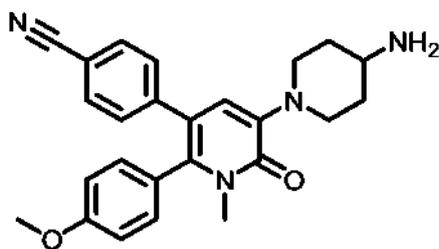
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 16 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 2,33-2,37 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,69-3,70 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O, 399; Encontrado, 399.

Ejemplo 76: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo



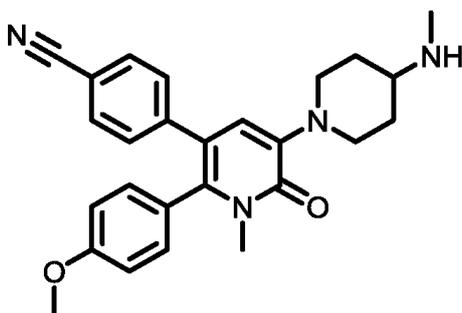
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 11 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 2,25-2,28 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 5H), 3,44 (s, 3H), 3,61-3,63 (m, 1H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H). [M+H] Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O, 417; Encontrado, 417.

Ejemplo 77: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo



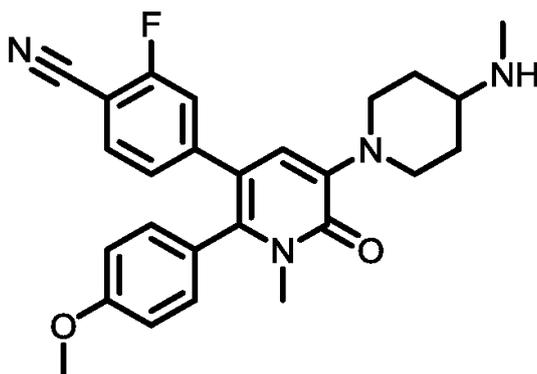
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 13 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  2,19-2,23 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 4H), 6,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 8,03 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ , 415; Encontrado, 415.

Ejemplo 78: 4-[[2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil]bencenocarbonitrilo



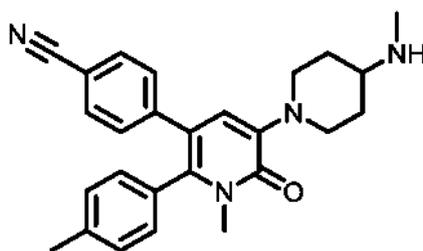
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 14 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,18 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,76 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ , 429; Encontrado, 429.

Ejemplo 79: 2-fluoro-4-[[2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo(3-hidropiridil)]bencenocarbonitrilo



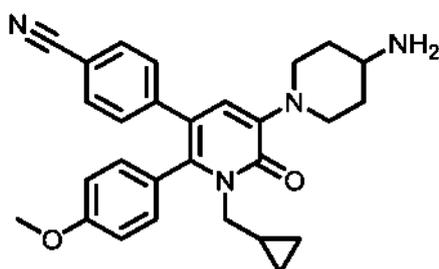
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 78 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,12-2,16 (m, 2H), 2,40-2,43 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,46-3,52 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,58 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 447; Encontrado, 447.

Ejemplo 80: 4-[[1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-2-(4-metilfenil)-6-oxo-3-hidropiridil]bencenocarbonitrilo



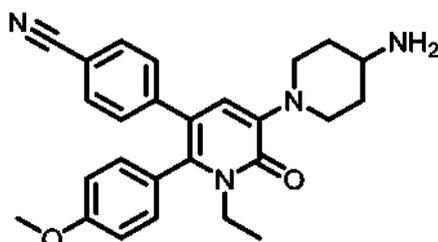
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 18 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14-2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,57-3,58 (m, 3H), 3,92-3,96 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,53 (d,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 7,82 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ , 413; Encontrado, 413.

Ejemplo 81: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo



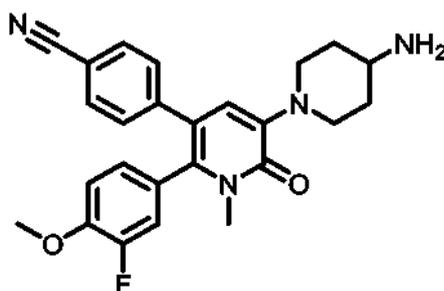
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 21 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,14-0,18 (m, 2H), 0,37-0,41 (m, 2H), 0,98-1,02 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,32-2,35 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 2H), 3,99-4,01 (m, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,77 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ , 455; Encontrado, 455.

Ejemplo 82: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 21 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,23-2,29 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 3H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,92-3,95 (m, 2H), 4,06 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,92 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ , 429; Encontrado, 429.

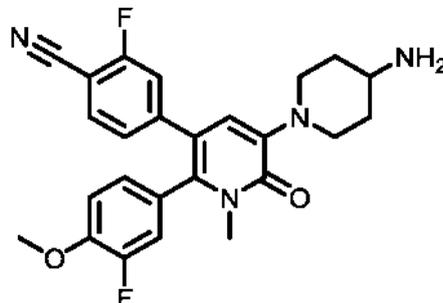
Ejemplo 83: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 10 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  2,08-2,11 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,48-3,52 (m, 3H), 3,77-3,85 (m, 5H), 6,86 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,98 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,18

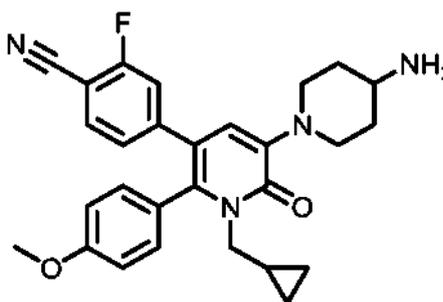
(d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,70-7,75 (m, 1 H). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{25}FN_4O_2$ , 433; Encontrado, 433.

Ejemplo 84: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo



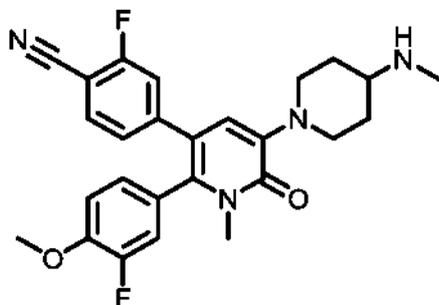
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 9 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  2,16-2,19 (m, 2H), 2,32-2,35 (m, 2 H), 3,45 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 3H), 3,91-3,95 (m, 5H), 7,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,59 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1 H). [M+H] Calculado para  $C_{25}H_{24}F_2N_4O_2$ , 451; Encontrado, 451.

Ejemplo 85: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo



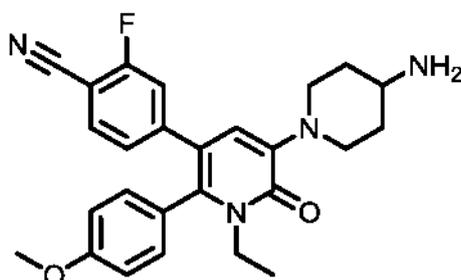
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 21 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  0,14-0,17 (m, 2H), 0,37-0,41 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 3,53-3,64 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 2H), 3,99-4,01 (m, 2H), 6,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,83 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $C_{28}H_{29}FN_4O_2$ , 473; Encontrado, 473.

Ejemplo 86: 2-fluoro-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo



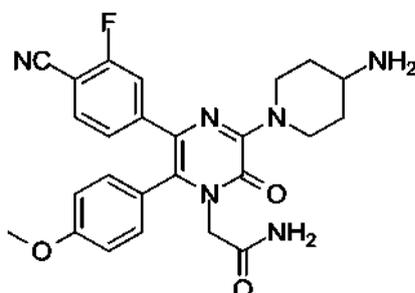
El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 7 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  2,23-2,23 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2 H), 2,82 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 5H), 7,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,10-7,22 (m, 4H), 7,60 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,96 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $C_{26}H_{26}F_2N_4O_2$ , 465; Encontrado, 465.

Ejemplo 87: 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo



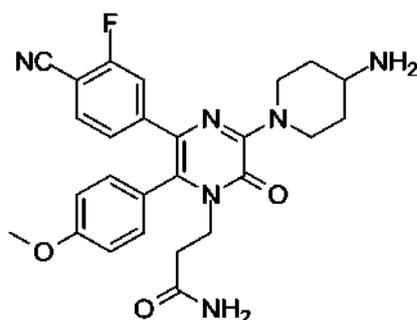
15 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 25 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 2,21-2,24 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,92-3,95 (m, 2H), 4,06 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,58 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$ , 473; Encontrado, 473.

20 Ejemplo 88: 2-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]acetamida



35 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 13 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,74-1,78 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,86-4,90 (m, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,10 (dd,  $J = 1,6$  Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ , 476; Encontrado, 477.

40 Ejemplo 89: 3-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinilo]propenamida

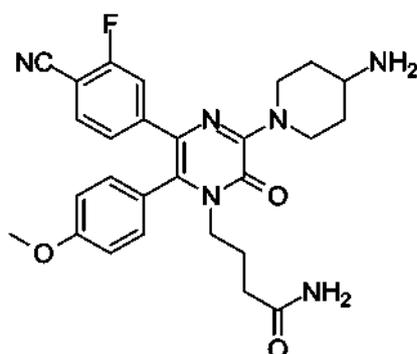


55 El compuesto del título se preparó como la sal de HCl con un rendimiento global del 16 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,72-1,78 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 2,43 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,01-3,07 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,96 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,76-4,80 (m, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,04-7,17 (m, 4H), 7,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H). [M+H] Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_3$ , 490; Encontrado, 491.

60 Ejemplo 90: 4-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]butanamida

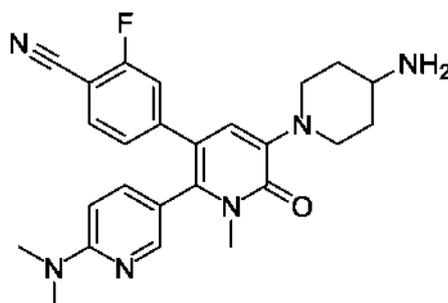
60

65



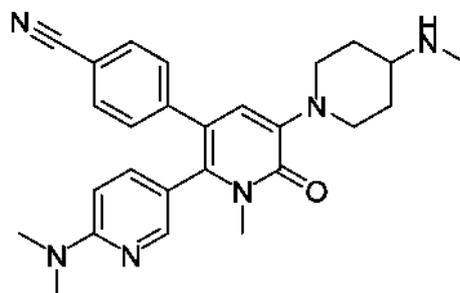
15 El compuesto del título se preparó como la base libre con un rendimiento global del 11 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,52-1,55 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,06 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,96-3,02 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,85-3,88 (m, 2H), 4,76-4,80 (m, 2H), 7,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,09-7,26 (m, 4H), 7,44 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$ , 504; Encontrado, 505.

20 Ejemplo 91: 4-[5-(4-aminopiperidil)-2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-6-oxo(3-hidropiridil)]-2-fluorobenzenocarbonitrilo



35 El compuesto del título se preparó como la base libre con un rendimiento global del 14 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,47-2,30 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 2H), 3,35 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 3,59-3,71 (m, 3H), 3,95-3,98 (m, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 7,71 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}$ , 446; Encontrado, 447.

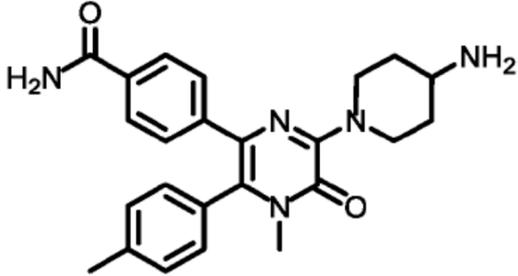
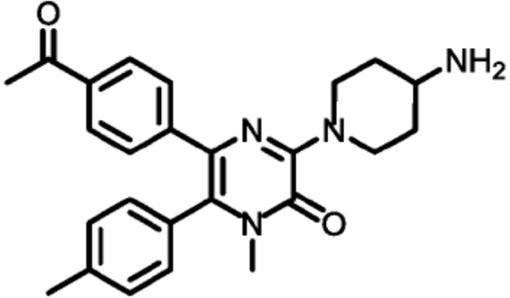
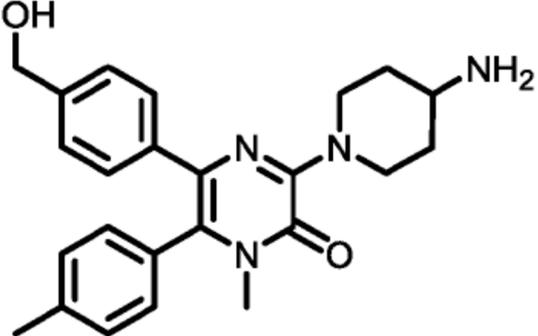
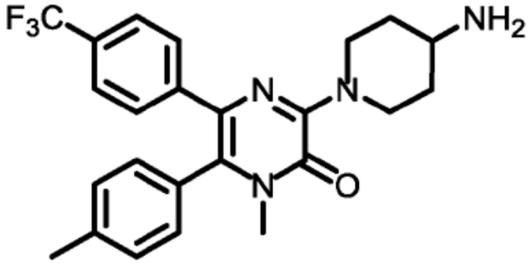
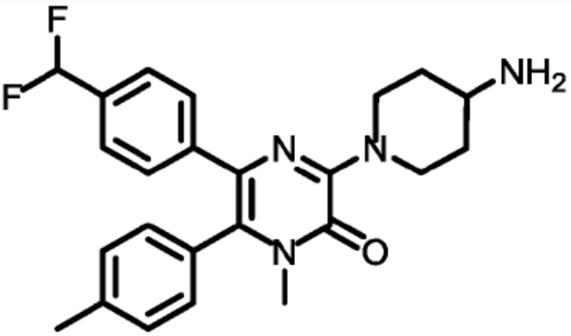
40 Ejemplo 92: 4-[2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil]benzenocarbonitrilo



55 El compuesto del título se preparó como la base libre con un rendimiento global del 16 % de acuerdo con el procedimiento general para la preparación del Ejemplo 67.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,18-2,24 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,35 (s, 6H), 3,51-3,54 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ , 442; Encontrado, 443.

60

65

Ejemplo de síntesis química	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) <i>m/z</i>
93	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	418
94	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	417
95	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	405
96	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	443
97	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	425

II. Evaluación biológica

Ejemplo 1a: Ensayo de inhibición enzimática *in vitro* - LSD-1

5 Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa LSD1. La LSD1 humana de longitud completa expresada en *E. coli* (número de acceso 060341) se adquirió de Active Motif (Cat # 31334).

10 El ensayo enzimático de la actividad de LSD1 se basa en la detección de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Las propiedades inhibitorias de los compuestos para la LSD1 se determinaron en formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: LSD1 0,1-0,5 nM, péptido marcado con biotina-H3K4me1 50 nM (Anaspec cat # 64355), FAD 2 µM en amortiguador del ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,3, NaCl 10 mM, Brij35 al 0,005 %, TCEP 0,5 mM, BSA 0,2 mg/ml. El producto de reacción se determinó  
15 cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección estreptavidina-aloficocianina Phycolink (Prozyme) y el anticuerpo anti-lisina 4 de histona H3 no modificada-europio (H3K4) (PerkinElmer) en presencia del inhibidor de la LSD1 tal como 1,8 mM de clorhidrato de tranilcipromina (2-PCPA) en amortiguador de detección LANCE (PerkinElmer) hasta una concentración final de 12,5 nM y 0,25 nM, respectivamente.

20 La reacción de ensayo se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento: se añadieron a cada pocillo de la placa 2 µl de la mezcla del péptido marcado con biotina-H3K4me1 150 nM con 2 µl del compuesto de prueba diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 %, seguido de la adición de 2 µl de LSD1 0,3 nM y 6 µM de FAD para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó luego a temperatura ambiente durante una hora, y se terminó mediante la adición de 6 µl de 2-PCPA 1,8 mM en amortiguador de detección LANCE que contenía estreptavidina-aloficocianina Phycolink 25 nM y el anticuerpo anti-H3K4 no modificada-europio 0,5 nM. La reacción enzimática finaliza en 15 minutos si se  
25 usa 0,5 de la enzima LSD1 en la placa. Las placas se leyeron en EnVision Multilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC<sub>50</sub>).

30 Se cuantificó la capacidad de los compuestos que se describen en la presente descripción para inhibir la actividad de LSD1 y se determinó el respectivo valor de IC<sub>50</sub>. La Tabla 3 proporciona los valores de IC<sub>50</sub> de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción.

Tabla 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC <sub>50</sub> (µM)
1	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-bencil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
2	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
3	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
4	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-cloro-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
5	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
6	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
7	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-ciclopropilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
8	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
9	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
10	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
11	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
12	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1R)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
13	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1S)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
14	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
15	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC50 (µM)
16	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
17	4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
18	4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-(((3R)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
19	5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo	A
20	4-{4-metil-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}benzonitrilo	A
21	4-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
22	4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
23	4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-6-[octahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-il]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
24	4-(6-{2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)benzonitrilo	A
25	4-(6-{decahidropirrolo[3,4-d]jazepin-6-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)benzonitrilo	A
26	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
27	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
28	4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
29	4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3R)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
30	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
31	4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
32	4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3R)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
33	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
34	4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
35	4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3R)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
36	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
37	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
38	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]benzonitrilo	A
39	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
40	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
41	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
42	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
43	4-(6-(((3S)-pirrolidin-3-il)metil)amino)-4-(2-metoxietil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
44	4-(6-(((3S)-pirrolidin-3-il)metil)amino)-4-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
45	4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-metoxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo	A

ES 2 812 626 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC50 (µM)
46	4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-hidroxi-propil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)]-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
47	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
48	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-3-fluoro-benzonitrilo	A
49	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
50	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
51	5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	A
52	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
53	5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	A
54	5-{3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridina-2-carbonitrilo	A
55	2-fluoro-4-{3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-benzonitrilo	A
56	5-{3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridina-2-carbonitrilo	A
57	4-{3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-benzonitrilo	A
58	5-{3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-piridina-2-carbonitrilo	A
59	4-{3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-benzonitrilo	A
60	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
61	4-{3-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-benzonitrilo	A
62	4-{3-(4-etoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-fluoro-benzonitrilo	A
63	2-fluoro-4-[4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
64	2-fluoro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
65	2-fluoro-4-[4-(2-hidroxi-etil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
66	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
67	4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
68	5-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	A
69	(S)-5-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	A
70	(S)-2-fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo	A
71	(S)-5-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	A
72	(S)-4-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
73	(S)-5-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	A
74	(S)-4-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
75	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
76	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	LSD1 IC50 (µM)
5 77	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzocarbonitrilo	A
78	4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo	A
79	2-fluoro-4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo(3-hidropiridil)}bencenocarbonitrilo	A
10 80	4-{1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-2-(4-metilfenil)-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo	A
81	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzocarbonitrilo	A
15 82	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzocarbonitrilo	A
83	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzocarbonitrilo	A
84	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzocarbonitrilo	A
20 85	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzocarbonitrilo	A
86	2-fluoro-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-oxopiridin-3-il]benzocarbonitrilo	A
25 87	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzocarbonitrilo	A
88	2-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]acetamida	A
89	3-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]propanamida	A
30 90	4-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]butanamida	A
91	4-{5-(4-aminopiperidil)-2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-6-oxo(3-hidropiridil)}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
35 92	4-{2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo	A
93	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxopirazin-2-il]benzamida	C
94	5-(4-acetilfenil)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-(4-metilfenil)pirazin-2-ona	C
40 95	3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-metil-6-(4-metilfenil)pirazin-2-ona	C
96	3-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-6-(4-metilfenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirazin-2-ona	B
45 97	3-(4-aminopiperidin-1-il)-5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-6-(4-metilfenil)pirazin-2-ona	B
50	Nota: Los datos de IC <sub>50</sub> del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 0,10 µM B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM C: > 1,0 µM a ≤ 10 mM D: > 10 µM	

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición enzimática *in vitro* - selectividad MAO

Se obtuvieron las proteínas recombinantes monoamino oxidasas humanas MAO-A y MAO-B. Las MAO catalizan la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Con el fin de controlar las actividades enzimáticas de MAO y/o su tasa de inhibición por inhibidor(es) de interés, se realizó un ensayo de detección (inhibidora) basado en fluorescencia. Se eligió un compuesto no fluorescente como sustrato, la 3-(2-aminofenil)-3-oxopropanamina (dibromhidrato de quinuramina, Sigma Aldrich). La quinuramina es un sustrato no específico para ambas actividades de las MAO. Mientras se somete a la desaminación oxidativa por las actividades de MAO, la quinuramina se convierte en 4-hidroxiquinolina (4-HQ), un producto fluorescente resultante.

La actividad de la monoamino oxidasa se estimó mediante la medición de la conversión de la quinuramina en 4-hidroxiquinolina. Los ensayos se realizaron en placas negras de 96 pocillos con fondo transparente (Corning) en un volumen final de 100 µl. El amortiguador del ensayo fue HEPES 100 mM, pH 7,5. Cada experimento se realizó por triplicado dentro del mismo experimento.

Brevemente, se incubó una cantidad fija de MAO (0,25 µg para MAO-A y 0,5 µg para AO-B) en hielo durante 15 minutos en el amortiguador de reacción, en ausencia y/o en presencia de diversas concentraciones de los compuestos como se describe en la presente descripción (por ejemplo, de 0 a 50 µM, dependiendo de la fortaleza del inhibidor). Se usó tranilcipromina (Biomol International) como control para la inhibición.

Después de dejar la(s) enzima(s) en interacción con el compuesto de prueba, se añadieron de 60 a 90 µM de quinuramina a cada reacción para el ensayo de MAO-B y MAO-A respectivamente, y la reacción se dejó durante 1 hora a 37 °C en la oscuridad. La desaminación oxidativa del sustrato se detuvo mediante la adición de 50 µl de NaOH 2N. La conversión de quinuramina en 4-hidroxi-quinolina se controló por la fluorescencia (excitación a 320 nm, emisión a 360 nm) mediante el uso de un lector de microplacas (Infinite 200, Tecan). Se usaron unidades arbitrarias para medir los niveles de fluorescencia producidos en ausencia y/o en presencia del compuesto de prueba.

El máximo de la actividad de desaminación oxidativa se obtuvo mediante la medición de la cantidad de la 4-hidroxiquinolina formada a partir de la desaminación de la quinuramina en ausencia del compuesto de prueba y corregida para la fluorescencia de fondo. La Ki (IC<sub>50</sub>) de cada inhibidor se determinó a V<sub>máx</sub>/2.

#### Ejemplo 3: ensayo celular LSD1 CD11b

Para analizar la eficacia del inhibidor de LSD1 en las células, se realizó un ensayo de citometría de flujo de CD11b. La inhibición de LSD1 induce la expresión de CD11b en las células THP-1 (AML) que puede medirse por citometría de flujo. Las células THP-1 se sembraron a 100 000 células/pocillo en suero bovino fetal al 10 % que contenía el medio RPMI 1640 en una placa de 24 pocillos con un volumen final de 500 µl por pocillo. Los compuestos de prueba de LSD1 se diluyeron en serie en DMSO. Las diluciones se añadieron a cada pocillo en consecuencia a una concentración final de DMSO al 0,2 %. Las células se incubaron a 37 grados Celsius en CO<sub>2</sub> al 5 % durante 4 días. Se transfirieron 250 µl de cada pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos. La placa se centrifugó a 1200 rpm a 4 grados Celsius en una centrífuga Beckman Coulter Alegra 6KR durante 5 minutos. El medio se retiró dejando las células en el fondo de los pocillos. Las células se lavaron en 100 µl de HBSS fría (solución salina equilibrada de Hank) más solución de BSA (albúmina de suero bovino) al 2 % y se centrifugaron a 1200 rpm a 4 grados centígrados durante 5 minutos. El lavado se eliminó. Las células se resuspendieron en 100 µl de HBSS más BSA al 2 % que contenía una dilución 1:15 de anticuerpo anti-CD11b de ratón conjugado con APC (BD Pharmingen Cat # 555751) y se incubaron en hielo durante 25 minutos. Las células se centrifugaron y se lavaron dos veces en 100 µl de HBSS más BSA al 2 %. Después de la centrifugación final, las células se resuspendieron en 100 µl de HBSS más BSA al 2 % que contenía 1 µg/ml de DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol). Las células se analizaron por citometría de flujo en una máquina BD FAC-SARIA. Las células se analizaron para la expresión de CD11b. El porcentaje de células que expresan CD11b para cada concentración de inhibidor se usó para determinar una curva de IC<sub>50</sub> para cada compuesto analizado.

La Tabla 4 proporciona los valores de IC<sub>50</sub> celulares de diversos compuestos heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción.

Tabla 4

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 IC <sub>50</sub> (µM)
1	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-bencil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B
2	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B
3	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B
4	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-cloro-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzotrilo	C
5	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzotrilo	C
6	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzotrilo	C
7	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-ciclopropilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzotrilo	C
8	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B
9	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B
10	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B
11	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzotrilo	B

ES 2 812 626 T3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 IC50 (µM)
12	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1R)-1-feniletíl]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	C
13	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1S)-1-feniletíl]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	C
14	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
15	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	B
16	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
17	4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
18	4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
19	5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo	A
20	4-[4-metil-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
21	4-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	B
22	4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
23	4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-6-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5-il}-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
24	4-(6-{2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
25	4-(6-{decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
26	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
27	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
28	4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	B
29	4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	B
30	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
31	4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
32	4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	B
33	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
34	4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	B
35	4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	B
36	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
37	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
38	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
39	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-metoxipropil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-benzonitrilo	A
40	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-benzonitrilo	A
41	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
42	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 IC50 (µM)
43	4-(6-(((3S)-pirrolidin-3-il)metil]amino)-4-(2-metoxietil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
44	4-(6-(((3S)-pirrolidin-3-il)metil]amino)-4-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
45	4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-metoxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
46	4-[6-(4-aminopiperidil)-4-(3-hidroxi-propil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il))-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
47	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
48	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-3-fluoro-benzonitrilo	A
49	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
50	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
51	5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	A
52	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
53	5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	A
54	5-[3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	A
55	2-fluoro-4-[3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
56	5-[3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	A
57	4-[3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
58	5-[3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo	B
59	4-[3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
60	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
61	4-[3-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
62	4-[3-(4-etoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
63	2-fluoro-4-[4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
64	2-fluoro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
65	2-fluoro-4-[4-(2-hidroxi-etil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo	A
66	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
67	4-(S-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
68	5-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	B
69	(S)-5-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	B
70	(S)-2-fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo	A
71	(S)-5-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	A
72	(S)-4-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
73	(S)-5-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	THP-1 IC50 (µM)
5 74	(S)-4-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
75	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
76	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
10 77	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
78	4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo	A
15 79	2-fluoro-4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo(3-hidropiridil)}bencenocarbonitrilo	A
80	4-{1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-2-(4-metilfenil)-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo	A
81	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
20 82	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
83	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
25 84	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
85	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
86	2-fluoro-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
30 87	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
88	2-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]acetamida	A
35 89	3-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]propanamida	A
90	4-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]butanamida	A
91	4-{5-(4-aminopiperidil)-2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-6-oxo(3-hidropiridil)}-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
40 92	4-{2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo	A
Nota: Los datos de IC <sub>50</sub> del ensayo celular se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 0,10 µM B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM C: > 1,0 µM a ≤ 10 µM D: > 10 µM		

## Ejemplo 4: Ensayo de proliferación de la línea celular AML Kasumi-1 (Ensayo MTS-Célula)

Ensayo celular colorimétrico para evaluar la capacidad de los inhibidores de moléculas pequeñas de LSD-1 para efectuar la proliferación de la línea celular de cáncer establecida AML Kasumi-1.

## Antecedentes del ensayo

Se ha demostrado que la proteína LSD-1 desempeña un papel clave en la biología de una variedad de tipos de cáncer, incluidos SCLC y AML. Para demostrar la inhibición de la molécula pequeña de LSD-1 como una posible terapia anticancerígena, se implementó un ensayo para medir el grado de inhibición proliferativa en una línea celular de cáncer establecida AML.

## Principio de ensayo

Este ensayo MTS-Célula es un ensayo colorimétrico a base de placa de 7 días que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia y ausencia del compuesto de prueba. Estos niveles de NADH se usan como un indicador para la cuantificación de la proliferación de las células cancerosas.

## Resumen del método de ensayo

La línea celular de cáncer establecida Kasumi-1 con una mutación p53 verificada se adquirió de *Colección Americana de Cultivos Tipo* (ATCC) y se pasó de manera rutinaria de acuerdo con los protocolos publicados por ATCC. Para el análisis de rutina, estas células se sembraron a una densidad de 20 000 células por 96 pocillos. 24 horas después de colocarlas en la placa, las células recibieron una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con intervalos de concentración final de 100  $\mu\text{M}$  a 2,0 nM. Las células se incuban en presencia del compuesto durante 168 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Al final de este período de incubación del compuesto, se eliminan 80  $\mu\text{l}$  del medio y se añaden 20  $\mu\text{l}$  de la solución del ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96® (Promega). Las células se incuban hasta que el OD490 es >0,6. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan mediante el uso del paquete de programa informático IDBS XLfit e incluyen los valores de OD490 restados del fondo y la normalización de los controles DMSO.

La Tabla 5 proporciona los valores IC<sub>50</sub> celulares de Kasumi-1 de los diversos compuestos heterocíclicos sustituidos que se describen en la presente descripción.

Tabla 5

Ejemplo de síntesis química	Nombre	Kasumi-1 IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
28	4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
31	4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
33	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo	A
36	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxietil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-benzonitrilo	A
40	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxipropil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-benzonitrilo	A
42	4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
44	4-(6-(((3S)-pirrolidin-3-il)metil)amino)-4-(2-hidroxietil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
46	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-hidroxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo	A
55	2-fluoro-4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-(((3S)-pirrolidin-3-ilmetil)amino)-4,5-dihidropirazin-2-il]-benzonitrilo	A
60	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
66	4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo	A
70	(S)-2-fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo	A
74	(S)-4-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	A
75	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
76	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
77	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
83	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo	A
84	5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo	A
91	4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-6-oxo(3-hidropiridin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo	A

Nota: Los datos de IC<sub>50</sub> del ensayo celular se designan dentro de los siguientes intervalos:  
A:  $\leq 0,10 \mu\text{M}$   
B:  $> 0,10 \mu\text{M}$  a  $\leq 1,0 \mu\text{M}$   
C:  $> 1,0 \mu\text{M}$  a  $\leq 10 \text{mM}$   
D:  $> 10 \mu\text{M}$

Ejemplo 5a: Estudio de xenoinjerto *in vivo* – Xenoinjerto de MCF-7

Los gránulos de liberación prolongada que contienen 0,72 mg de 17-β estradiol se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10 % en CO<sub>2</sub> al 5 %, 37 °C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50 % (sin suero) y Matrigel al 50 % a 1X10<sup>7</sup> células/ml. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µl/animal) en el costado derecho de 2-3 días después de la implantación de los gránulos y el volumen del tumor (longitud x anchura<sup>2</sup>/2) se controlan cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~200 mm<sup>3</sup>, los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con el vehículo o el compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se controlan cada dos semanas durante todo el estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras del plasma y el tumor para los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Ejemplo 5b: Estudio de xenoinjerto *in vivo* – Xenoinjerto de LNCaP

Las células LNCaP con un silenciamiento génico estable de LSD1 (células shLSD1) o células de control (tales como las células shNTC) se inoculan en el costado dorsal de los ratones desnudos mediante inyección subcutánea (como 3 x 10<sup>6</sup> células en 100 µl de RPMI 1640/BD Matrigel al 50 %). El peso del ratón y el tamaño del tumor se miden una vez por semana y el volumen del tumor se estima mediante el uso de la fórmula (7i/6)(LxW), donde L = longitud del tumor y W = ancho del tumor. Se realiza una prueba t de dos muestras para determinar las diferencias estadísticas en el volumen del tumor promedio entre los dos grupos.

Las células LNCaP no modificadas se inoculan mediante inyección subcutánea en el costado dorsal de los ratones desnudos (tales como 3 x 10<sup>6</sup> células en 100 µl de RPMI 1640/BD Matrigel al 50 %). Después de tres semanas, los ratones se inyectan por vía intraperitoneal una vez al día con agua (control), pargilina (0,53 mg o 1,59 mg; concentración final de 1 o 3 mM, asumiendo una biodisponibilidad del 70 %), o XB154 (4 o 20 µg; concentración final de 1 o 5 µM, asumiendo una biodisponibilidad del 70 %) o se trataron con un compuesto de prueba (5 mg/kg cada semana o 10 mg/kg cada semana). El tratamiento continúa durante tres semanas, tiempo durante el cual el peso del ratón y el volumen del tumor se miden como anteriormente.

Las células LNCaP shLSD1 o las células de control se inyectan en los ratones desnudos como se indicó anteriormente. Después de tres semanas, los ratones se tratan con 2,6 µg de mitomicina C (concentración final prevista de 1 µM, asumiendo una biodisponibilidad del 40 %), olaparib (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg a 25 mg/kg) o el vehículo por vía intraperitoneal una vez al día durante tres semanas. En otros ejemplos, las células LNCaP no modificadas se inyectan en los ratones desnudos como anteriormente.

Después de tres semanas, los ratones se tratan con los compuestos de prueba, o el vehículo como anteriormente, más MMC u olaparib. El tratamiento continúa durante tres semanas, tiempo durante el cual el peso del ratón y el volumen del tumor se miden como anteriormente.

Una disminución en el volumen del tumor en comparación con el control en los ratones inyectados con las células shLSD1 indica que la inhibición de LSD1 disminuye el crecimiento del tumor *in vivo*.

De manera similar, una disminución en el volumen del tumor en comparación con el control en los ratones inyectados con las células LNCaP y tratados con un compuesto que se describe en la presente descripción indica que la inhibición de LSD1 disminuye el crecimiento del tumor *in vivo*. Finalmente, una disminución en el volumen del tumor en los ratones inyectados con las células LNCaP y tratados con un compuesto que se describe en la presente descripción más olaparib, en comparación con los ratones tratados con un compuesto que se describe en la presente descripción, solo indica que la inhibición de LSD1 más la inhibición de PARP disminuyen el crecimiento del tumor *in vivo*.

El tejido de xenoinjerto recogido se examina en busca de evidencia de inhibición de LSD1. Esto se evalúa con transferencias Western para examinar los niveles globales de las marcas de histonas 2MK4 y 2MK9, la expresión de genes FA/BRCA, la ubiquitinación de FANCD2 y los niveles de proteína LSD1 en los casos de las células shRNA. Una disminución en uno o más de estos parámetros indica la inhibición efectiva de LSD1. Además, los efectos sobre la reparación del daño del ADN se evalúan con tinción para focos H2AX.

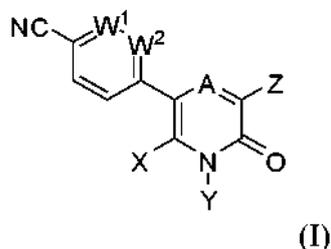
## III. Preparación de formas de dosificación farmacéuticas

## Ejemplo 1: Comprimido oral

Se prepara un comprimido mediante la mezcla del 48 % en peso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el 45 % en peso de celulosa microcristalina, el 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y el 2 % en peso del estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene a 250-500 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en la que,

- 5 A es N o C-R, en el que R es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;  
 W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> se eligen independientemente de N, C-H o C-F;  
 X es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido,  
 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente  
 10 sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclilalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente  
 sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 Y es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo o aralquilo; y  
 Z es un grupo opcionalmente sustituido elegido de N-heterociclilo, -O-heterociclilalquilo, -N(H)-heterociclilalquilo o  
 -N(Me)-heterociclilalquilo; y  
 en la que si Z es un grupo heterociclilalquilo opcionalmente sustituido seleccionado de -O-heterociclilalquilo, -N(H)-  
 15 heterociclilalquilo o -N(Me)-heterociclilalquilo, entonces el grupo heterociclilalquilo tiene la fórmula -R<sup>c</sup>-heterociclilo,  
 en el que R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituida y el heterociclilo es un heterociclilo de 5  
 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.
2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que W<sup>2</sup> es C-H.
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 2, en el que W<sup>1</sup> se selecciona del grupo  
 20 que consiste en C-F, C-H y N.
4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 1-3, en el que X se selecciona del grupo  
 que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquino sustituido, carbociclilalquinilo opcionalmente  
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.
5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 4, en el que el arilo opcionalmente sustituido  
 25 es un fenilo opcionalmente sustituido.
6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 4, en el que el heteroarilo opcionalmente  
 sustituido se elige de un piridinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o indazolilo  
 opcionalmente sustituido.
7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que Z es un -O-  
 30 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -N(H)-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -N(Me)-  
 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.
8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7, en el que el R<sup>c</sup> es una cadena de alquileo  
 C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido.
9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 1-6, en el que Z es un N-heterociclilo  
 35 opcionalmente sustituido.
10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 9, en el que el N-heterociclilo  
 opcionalmente sustituido es un N-heterociclilo de 4, 5, 6, o 7 miembros, una piperidina opcionalmente sustituida, la  
 piperidina opcionalmente sustituida es un grupo 4-aminopiperidina opcionalmente sustituida.
11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 1-10, en el que Y se selecciona del  
 40 grupo que consiste en un cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,  
 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y un aralquilo opcionalmente sustituido.
12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 11, en el que el alquilo opcionalmente  
 sustituido es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, un alquilo C<sub>1</sub> opcionalmente sustituido, y un grupo metilo.
13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A

es N, o en el que A es C-R, o en el que A es C-R y R es hidrógeno, o en el que A es C-R y R es alquilo opcionalmente sustituido.

14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionada del grupo que consiste en:

- 5 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-bencil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(2-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-cloro-bencil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 10 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-ciclopropilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-fluorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(3-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 15 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1R)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-oxo-4-[(1S)-1-feniletil]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-5-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 20 4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-6-[[3(R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridina-2-carbonitrilo;  
 4-[4-metil-6-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 25 4-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[4-metil-3-(4-metilfenil)-6-{octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5-il}-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-(6-{2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-(6-{decahidropirrol[3,4-d]jazepin-6-il}-4-metil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-etil-3-(4-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 30 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[3-(4-etilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 35 4-[3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[3-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]-4,5-dihidropirazin-2-il]benzonitrilo;  
 40 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo;  
 45 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-metoxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-(6-[[3(S)-pirrolidin-3-il]metil]amino)-4-(2-metoxietil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo;  
 4-(6-[[3(S)-pirrolidin-3-il]metil]amino)-4-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo;  
 50 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-metoxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobenceno-carbonitrilo;  
 4-[6-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-hidroxipropil)-3-(4-metilfenil)-5-oxo(4-hidropirazin-2-il)-2-fluorobenceno-carbonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-3-fluoro-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo;  
 55 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo  
 5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluorobenzonitrilo;  
 5-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo;  
 60 5-[3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo;  
 2-fluoro-4-[3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo;  
 5-[3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo;  
 4-[3-(4-etil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 5-[3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[[3(S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridina-2-

- carbonitrilo;  
 4-{3-(4-ciclopropil-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 5 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-{3-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 4-{3-(4-etoxi-fenil)-4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino}-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 10 2-fluoro-4-[4-metil-5-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-pirazina -2-il]-benzonitrilo;  
 2-fluoro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo;  
 2-fluoro-4-[4-(2-hidroxi-etil)-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-5-oxo-3-p-tolil-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-benzonitrilo;  
 4-[6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-fluoro-benzonitrilo;  
 15 4-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo;  
 5-(5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo;  
 (S)-5-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo;  
 (S)-2-fluoro-4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo;  
 (S)-5-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo;  
 (S)-4-(2-(4-etilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo;  
 20 (S)-5-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)picolinonitrilo;  
 (S)-4-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-6-oxo-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo;  
 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo;  
 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-(4-metilfenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo;  
 25 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo;  
 4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo;  
 2-fluoro-4-{2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo(3-hidropiridil)}bencenocarbonitrilo;  
 4-{1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-2-(4-metilfenil)-6-oxo-3-hidropiridil}bencenocarbonitrilo;  
 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo;  
 30 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo;  
 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo;  
 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo;  
 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(ciclopropilmetil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo;  
 2-fluoro-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-6-oxopiridin-3-il]benzonitrilo;  
 35 4-[5-(4-aminopiperidin-1-il)-1-etil-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiridin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo;  
 2-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]acetamida;  
 3-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]propanamida;  
 4-[3-(4-aminopiperidil)-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-oxohidropirazinil]butanamida;  
 4-{5-(4-aminopiperidil)-2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-6-oxo(3-hidropiridil)}-2-fluorobencenocarbonitrilo; y  
 4-[2-[6-(dimetilamino)(3-piridil)]-1-metil-5-[4-(metilamino)piperidil]-6-oxo-3-hidropiridil]bencenocarbonitrilo.
- 40 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Un procedimiento in vitro para regular la transcripción génica en una célula que comprende inhibir la actividad de la desmetilasa 1 específica de lisina mediante la exposición de la enzima desmetilasa 1 específica de lisina a un compuesto de Fórmula (I).
- 45 17. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente.
18. El compuesto para su uso de la reivindicación 17, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y melanoma.